



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Β. Τσιλιμίκας



Διδακτορική Διατριβή

"ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ

ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ"

υπό

ΙΩΑΝΝΗ Π. ΝΕΝΕΚΙΔΗ

Θωρακοχειρουργού 2011

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2011

© 2011 ΙΩΑΝΝΗΣ Π. ΝΕΝΕΚΙΔΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

1^{ος} Εξεταστής: Δρ. Νικόλαος Β. Τσιλιμίγκας *Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. (Επιβλέπων)*

2^{ος} Εξεταστής: Δρ. Ευαγγελία Τσιρώνη *Επικ. Καθηγήτρια Οφθαμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

3^{ος} Εξεταστής: Δρ. Κωνσταντίνος Πουρνάρας *Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Πανεπιστήμιο Γενεύης, Ελβετία.*

4^{ος} Εξεταστής: Δρ. Τρυποσκιάδης Φίλιππος *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

5^{ος} Εξεταστής: Δρ. Βρετζάκης Γεώργιος *Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

6^{ος} Εξεταστής: Δρ. Σκουλαρίγκης Ιωάννης *Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

7^{ος} Εξεταστής: Δρ. Παπαδημητρίου Αλέξανδρος *Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής κ. Παναγιώτη Σπύρου που υπήρξε ο εμπνευστής του θέματος της παρούσας διατριβής.

Στην Επίκουρο Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας κ. Ευαγγελία Τσιρώνη η οποία ήταν πάντοτε διαθέσιμη με πολύτιμες συμβουλές για την οργάνωση της μελέτης.

Στους Καθηγητές κκ. Charles Riva και Martial Geiser οι οποίοι δημιούργησαν και διέθεσαν τη φορητή συσκευή του οπτικού laser Doppler στο Πανεπιστήμιο μας.

Στον Αν. Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Κωνσταντίνο Πουρνάρα που ενίσχυσε και ενθάρρυνε τη συνέχιση του έργου μου.

Στο Αναισθησιολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και κυρίως στον Καθηγητή κ. Γεώργιο Βρετζάκη ο οποίος στάθηκε στο πλευρό μου ως πολύτιμος συμπαραστάτης και αρωγός.

Στον Εξωσωματιστή κ. Βασίλειο Μήτηλη του οποίου η συνεισφορά στη διεκπαιρέωση της μελέτης ήταν πολύτιμη και ουσιαστική.

Οι θερμότερες ευχαριστίες ανήκουν στον Καθηγητή Χειρουργικής Θώρακος-Καρδίας-Αγγείων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κ. Νικόλαο Τσιλιμίγκα ο οποίος επέδειξε απaráμιλλο επιστημονικό ενδιαφέρον και συναδελφικό ήθος καθώς με τις εκπαιδευτικές του αρετές με καθοδήγησε να πραγματοποιήσω τη διαδικασία της διατριβής. Χωρίς τη συμβολή του η παρούσα μελέτη δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Η ζωή συνήθως προσφέρει δυο γονείς στους ανθρώπους

Σε εμένα ήταν απλόχερη

Μου χάρισε τρεις

Με μεγάλη τιμή αφιερώνω το έργο μου στην ιδανική εικόνα που έχω για τη γυναίκα

Στην Ελισάβετ Κυνηγοπούλου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επίθετο: Νενεκίδης

Όνομα: Ιωάννης

Όνομα πατρός: Παύλος

Όνομα μητρός: Αλεξάνδρα

Ημερομηνία γέννησης: 09/06/1975

Τόπος γέννησης: Νέα Υόρκη Η.Π.Α

Διεύθυνση κατοικίας: Παρασκευοπούλου 19 ΤΚ 54640

Πόλη: Θεσσαλονίκη **Τηλ:** 2310819132 **Κινητό:** 6937357640

Ηλεκτρονική διεύθυνση: jonenek@yahoo.com

Επαγγελματικός Προσανατολισμός

- 1994-2000** Απόφοιτος του Πανεπιστημίου του Καρόλου της Πράγας (Τσεχία)
Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής (Αγγλόφωνο τμήμα).
- 2001** Αναγνώριση του πτυχίου Ιατρικής μέσω εξετάσεων του ΔΙΚΑΤΣΑ. Βαθμός: Λίαν Καλώς
- 2001-2002** Εκπλήρωση ετήσιας υπηρεσίας υπαίθρου (Κέντρο Υγείας Σοχού).
- 2002-2005** Εκπλήρωση τριετούς εκπαίδευσης στη Γενική Χειρουργική στα πλαίσια λήψης Θωρακοχειρουργικής ειδικότητας. (Χειρουργικό τμήμα του Γ.Ν.Ν «Άγιος Δημήτριος»).
- 2005-2006** Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας ως ιατρός.
- 2007-2011** Εκπλήρωση τετραετούς εκπαίδευσης στη Θωρακοχειρουργική και Καρδιοχειρουργική στο Γ.Ν.Α « Ο Ευαγγελισμός».
- 2011** Λήψη τίτλου άσκησης ειδικότητας Χειρουργικής Θώρακος.

Εργασιακή Κατάσταση

- 2011** Επιμελητής (registrar) στο τμήμα Χειρουργικής Καρδιάς και Μεταμοσχεύσεων του νοσοκομείου Queen Elisabeth, Birmingham, Μεγάλη Βρετανία (UK).

- 1) Acute heart failure caused by a giant hepatocellular metastatic tumor of the right atrium. Dedeilias P, **Nenekidis I**, Koukis I, Anagnostakou V, Paparizou N, Zompolos S, Apostolakis E. J Cardiothorac Surg. 2011 Aug 26;6:102.
- 2) Omental versus muscle flaps in the reconstruction of deep sternal wound infection. Dedeilias P, **Nenekidis I**, Tsipas P, Hountis P. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011 Aug;13(2):187-8.
- 3) Cor triatriatum presenting as heart failure with reduced ejection fraction: a case report. Kokotsakis J, Anagnostakou V, Almpanis G, Paralikas I, **Nenekidis I**, Kratimenos T, Prapa E, Tragotsalou N, Lioulis A, Mazarakis A. J Cardiothorac Surg. 2011 Jun 14;6:83.
- 4) Acute aortic syndrome: surgical, endovascular or medical treatment. Anagnostakou V, **Nenekidis I**, Ashrafian H, Kokotsakis J, Athanasiou T. Br J Hosp Med (Lond). 2011 May;72(5):252-8.
- 5) Transternal repair of a giant Morgagni hernia causing cardiac tamponade in a patient with coexisting severe aortic valve stenosis. **Nenekidis I**, Anagnostakou V, Zisis C, Prokakis C, Koletsis EN, Apostolakis E, Dedeilias P. J Cardiothorac Surg. 2011 Mar 14;6:30.
- 6) Huge Kommerell's diverticulum associated with type-B aortic dissection. Anagnostakou V, **Nenekidis I**, Zisis C, Dedeilias P. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Sep;40(3):771.
- 7) Right aortic arch with mirror image aplasia of brachiocephalic trunk presented as subclavian steal syndrome. Kokotsakis J, Anagnostakou V, **Nenekidis I**, Lioulis A. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Feb 10.
- 8) Blood flow measurements within optic nerve head during on-pump cardiovascular operations. A window to the brain? **Nenekidis I**, Geiser M, Riva C, Pournaras C, Tsironi E, Vretzakis G, Mitilis V, Tsilimingas N. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011 May;12(5):718-22.
- 9) Superior vena cava syndrome in a patient with previous cardiac surgery: what else should we suspect? Dedeilias P, **Nenekidis I**, Hountis P, Prokakis C, Dolou P, Apostolakis E, Koletsis EN. Diagn Pathol. 2010 Jun 25;5:43.
- 10) Simultaneously performed off-pump coronary artery bypass grafting and colectomy: a case report. Dedeilias P, **Nenekidis I**, Koletsis E, Baikoussis NG, Hountis P, Exarhos D, Klimopoulos S. World J Surg Oncol. 2010 Jun 15;8:50.

- 11) Ectopic hepatocellular carcinomas developed in the chest wall and the skull. **Nenekidis I** et al. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. Article accepted-Publish in progress.
- 12) The correlation between Perioperative hyperglycemia and mortality in cardiac surgery patients: A systemic review. Giakoumidakis K. **Nenekidis I** et al. European Journal of Cardiovascular Nursing. Article accepted-Publish in progress.
- 13) Papillary fibroelastoma of the aortic valve in a beta-thalassemic patient. J. Kokotsakis, **I. Nenekidis**, V. Anagnostakou, I. Paralikas, A. Giotopoulou, Th. Kratimenos, V. Karameri, A. Lioulas. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. Article accepted-Publish in progress.
- 14) Atypical pulmonary carcinoid tumor in a 28-year-old non-smoker with Prader-Willi syndrome **I. Nenekidis**, G.T. Stathopoulos, V. Anagnostakou, A. Kokkori, P. Dedeilias, J. Kokotsakis, M. Argiriou, C. Zisis. European Respiratory Journal. Article accepted-Publish in progress.
- 15) Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. **Nenekidis Ioannis**, Pournaras J. Constantin Tsironi Evangelia, Tsilimingas Nikolaos. Acta Ophthalmologica Scandinavica. Article accepted-Publish in progress.

Οι ανωτέρω εργασίες είναι δημοσιευμένες στο Pubmed-Medline και μερικές εξ αυτών έχουν ήδη τύχει βιβλιογραφικών παραπομπών (citations)

Έχω επίσης στο ενεργητικό μου δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά, ανακοινώσεις σε Διεθνή και Ελληνικά συνέδρια καθώς και συμμετοχή σε επιστημονικές συνεδρίες ενώ από έτους συμμετέχω σε πειραματικές έρευνες που διεξάγονται στο Πειραματικό Κέντρο Ερευνών της ΕΛΠΕΝ, Αθήνα.

Επίσης έχω παρακολουθήσει σειρά μαθημάτων κατάρτισης που αφορούν τη Διασυνδεδετική Συμβουλευτική Ψυχιατρική.

**"ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ
ΤΟΥ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ"**

ΙΩΑΝΝΗΣ Π. ΝΕΝΕΚΙΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2011

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Νικόλαος Β. Τσιλμίγκας**, Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**.
2. **Δρ. Ευαγγελία Τσιρώνη**, Επικ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. **Δρ. Κωνσταντίνος Πουρνάρας**, Αν. Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Πανεπιστήμιο Γενεύης, Ελβετία.

Περίληψη

Σκοπός: Η παρούσα αγγειοκινητική μελέτη πραγματοποιήθηκε για να παρουσιάσει τις μεταβολές της αιματικής ροής της κεφαλής του οπτικού νεύρου (ΚΟΝ) κατά τη διάρκεια κλασσικών καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων που εμπεριέχουν την εξωσωματική κυκλοφορία προκειμένου να προσδιοριστεί το εναλλασσόμενο περιβάλλον άρδευσης που παρουσιάζουν οι αυτορρυθμιζόμενοι ιστοί σε συνθήκες μέτριας υποθερμίας. **Υλικό-Μέθοδος:** Είκοσι ένας ασθενείς χωρίς οφθαλμικές παθήσεις αποτέλεσαν τη βάση των δεδομένων μας. Διεγχειρητικές μετρήσεις της αιματικής ροής της ΚΟΝ διενεργήθηκαν με τη χρήση ενός σύνθετου φορητού οπτικού laser συστήματος βυθοσκόπησης και υπερήχων (Laser Doppler Flowmeter-LDF) το οποίο προσδιόρισε σε συγκεκριμένα ταυτόσημα σημεία του οφθαλμικού βυθού τις μεταβαλλόμενες ροές μετά από τη χορήγηση γενικής αναισθησίας στον ασθενή (σημείο αναφοράς-Φάση 1), κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης στο χαμηλότερο σημείο θερμοκρασίας στη φάση της υποθερμίας (Φάση 2) και κατά την επαναφορά της λειτουργίας της καρδιάς στη φάση της επανάρδευσης (Φάση 3). Επιπροσθέτως πραγματοποιήθηκε συσχέτιση των μεταβλητών ροής της ΚΟΝ με σημαντικούς εγχειρητικούς παράγοντες που επηρεάζουν γενικότερα την αιμοδυναμική όπως είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, η μέση αρτηριακή πίεση, η ενδοφθάλμια πίεση, η θερμοκρασία, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, ο χρόνος αποκλεισμού της ανιούσας αορτής και ο χρόνος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η συσχέτιση αυτή εφαρμόστηκε στους προαναφερθέντες χειρουργικούς χρόνους αλλά και μεταξύ των τριών φάσεων. **Αποτελέσματα:** Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε σημαντική πτώση της αιματικής ροής της ΚΟΝ ($p < 0.0001$) κατά $32.1 \pm 14.5\%$ από τη φάση 1 στη φάση 2 καθώς και σημαντική ανάκαμψη της ($p = 0.0028$) κατά $35.6 \pm 58.1\%$ από τη φάση 2 στη φάση 3. Επιπλέον παρατηρήθηκε η αρνητική επίδραση του παρατεταμένου χρόνου εξωσωματικής στην αιματική ροή της ΚΟΝ ($p = 0.031$) καθώς και ότι η pH-stat τεχνική για τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία καταργεί την αυτορρύθμιση, δεν αποφέρει την αναμενόμενη αύξηση της ροής η οποία με τη σειρά της θα βελτίωνε την άρδευση. **Συμπέρασμα:** Οι μετρήσεις αιματικών ροών στον οφθαλμικό βυθό μπορούν να πραγματοποιηθούν με επιτυχία με τη χρήση του οπτικού συστήματος LDF. Επιπλέον η αγγειοκινητική αυτή προσέγγιση που καταγράφει με ακρίβεια τις μεταβολές της μικροκυκλοφορίας των αυτορρυθμιζόμενων ιστών αποτελεί ένα «παράθυρο» για την διερεύνηση αιμοδυναμικών αλλαγών που επισυμβαίνουν στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της

εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η αιματική ροή της ΚΟΝ μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης και το σύστημα αυτορρύθμισης της φαίνεται να καταργείται όταν η πίεση άρδευσης της μειώνεται κάτω από το κρίσιμο σημείο των 50 mmHg. Παρότι η άρδευση της ΚΟΝ επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη φάση της επανάρδευσης καθιστώντας έτσι το μηχανισμό της εξωσωματικής κυκλοφορίας ασφαλή, αξίζει να σημειώσουμε ότι η αποφυγή παρετεταμένης εξωσωματικής είναι επιβεβλημένη προκειμένου να μην παρουσιάζονται φαινόμενα υποάρδευσης στους αυτορρυθμιζόμενους ιστούς τα οποία μπορεί να αποτελέσουν το υπόστρωμα για νευροφθαλμικές επιπλοκές.

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος

Κεφάλαιο 1 ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

1.1	Ιστορική αναδρομή.....	15
1.2	Μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	16
1.3	Αιμάτωση των ιστών κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	17
1.4	Αρτηριακή παροχή κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	18
1.5	Αντίδραση του οργανισμού στην εξωσωματική κυκλοφορία.....	22
1.6	Παρακολούθηση παραμέτρων κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	24
1.7	Επιπλοκές της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	31

Κεφάλαιο 2 ΚΕΦΑΛΗ ΟΠΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

2.1	Ανατομία της μικροκυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου.....	39
2.2	Φυσιολογία της μικροκυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου.....	42
2.3	Αυτορρύθμιση της αιματικής ροής της κεφαλής του οπτικού νεύρου.....	49
2.4	Μέτρηση της αιματικής ροής της κεφαλής του οπτικού νεύρου.....	51

Κεφάλαιο 3 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1	Υλικό-Μέθοδος-Αξιολόγηση διαδικασίας.....	57
3.2	Στατιστική ανάλυση-Αποτελέσματα.....	60
3.3	Πίνακες-Διαγράμματα.....	63

Κεφάλαιο 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....

72

Βιβλιογραφία.....

79

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας (ΕΚ) στη χειρουργική αντιμετώπιση των καρδιακών παθήσεων αποτέλεσε ιστορικό σταθμό στην εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής. Έχουν περάσει περισσότερα από 55 χρόνια από τότε που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά (1953) η μηχανική καρδιοαναπνευστική παράκαμψη (ΚΑΠ). Στο διάστημα αυτό υπήρξαν συνεχείς και επίμονες προσπάθειες, από πολλές ομάδες επιστημόνων, προκειμένου να περιοριστούν στο ελάχιστο οι επιπλοκές της ΕΚ αλλά και να περιγραφούν με σαφήνεια παθοφυσιολογικές οντότητες που προκύπτουν από αυτή. Η προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακές παθήσεις και χρίζουν καρδιοχειρουργικής επέμβασης, που εμπεριέχει την ΕΚ, αποτελεί πρόκληση στο να απαντηθούν ερωτήματα που αναδύονται μέσα από την λειτουργία του εξωσωματικού συστήματος και την αντίδραση των ιστών σε νέες συνθήκες βιοσυμβατότητας.

Ο βυθός των οφθαλμών για παράδειγμα, ο οποίος είναι, ιδιαίτερα ευαίσθητος σε παράγοντες που επηρεάζουν την αιματική του ροή, αποτελεί ένα ελκυστικό πεδίο διερεύνησης αιμοδυναμικών αλλαγών που προκαλούνται από τον μηχανισμό της ΕΚ.

Τα τελευταία 30 χρόνια με βάση τη βιβλιογραφία και τις διεθνείς ανακοινώσεις προσδιορίστηκε μια επιπλέον σπάνια μετεγχειρητική επιπλοκή της ΕΚ που αφορά στην μείωση της όρασης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με ΚΑΠ. Τα αίτια της συχνά αναστρέψιμης ή, σπανιότερα, της μόνιμης τύφλωσης αυτών των ασθενών αφορούν κυρίως παθολογικές καταστάσεις που παρουσιάζονται στη κεφαλή του οπτικού νεύρου (ΚΟΝ) κυρίως λόγω υποάρδευσης.

Με αφορμή ορισμένα περιστατικά μετεγχειρητικής τύφλωσης που βίωσε ως καρδιοχειρουργός ο κ. Παναγιώτης Σπύρου, διαπίστωσα ότι η παθοφυσιολογία των δομών του οφθαλμικού βυθού που αναπτύσσεται μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα και εν πολλοίς ανεξερεύνητη. Ακολουθώντας μελετώντας τους φυσιολογικούς μηχανισμούς της ΚΟΝ οι οποίοι είναι σχεδόν παρόμοιοι με αυτούς του

εγκεφάλου αναρρωτήθηκα αν υπάρχει η τεχνολογία διεγχειρητικής διερεύνησης της αγγειοκινητικής της ΚΟΝ χωρίς αυτή να παραβιάζει τους κανόνες αποστείρωσης και τη εύρυθμη λειτουργία του χειρουργείου. Με την άρτια καθοδήγηση του Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Νικόλαου Τσιλιμίγκα, της Επικ. Καθηγήτριας Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ευαγγελίας Τσιρώνη, του Αναπλ. Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου της Γενεύης κ. Κωνσταντίνου Πουρνάρα και των Καθηγητών Φυσικής και Μηχανολογίας των Πανεπιστημίων της Μπολόνια και της Σιόν κκ. Charles Riva και Martial Geiser διαπίστωσα ότι είναι εφικτή μια τέτοια προσπάθεια προσέγγισης του αιμοδυναμικού προφίλ της ΚΟΝ μέσα από τη δημιουργία ενός φορητού Optic Laser Doppler Flowmeter το οποίο θα μελετούσε τις αιματικές ροές και θα κατέγραφε τις ταχύτητες ροών στο ευαίσθητο σημείο του οπτικού δίσκου. Πράγματι μετά από επίμονες προσπάθειες άρτιας συναρμολόγησης του LDF και προσωπικής μου εκπαίδευσης στο χειρισμό του μηχανήματος στο Πανεπιστήμιο της Σιόν καταφέραμε να προσεγγίσουμε τους προβληματισμούς και τα ερωτήματα που αναδύονται από τη διεγχειρητική περίοδο όπου δημιουργείται το υπόστρωμα για οφθαλμολογικές επιπλοκές σε συνθήκες ΚΑΠ, σε ασθενείς του Καρδιοχειρουργικού τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας, καταθέτοντας έτσι μια ταπεινή συμβολή έρευνας σε ένα τομέα σχετικώς άγνωστο σε κλινικούς αλλά και εργαστηριακούς ιατρούς.

Συγκεκριμένα ερωτήματα αφορούν την προσαρμογή της ΚΟΝ σε συνθήκες που απέχουν πολύ από αυτές *in vivo*. Ποιές παράμετροι επηρεάζουν τη ροή του αίματος στην μικροκυκλοφορία της ΚΟΝ σε συνθήκες ΚΑΠ? Πως ανταποκρίνεται το σύστημα αυτορρύθμισης της ΚΟΝ σε τυχόν μεταβολές της μικροκυκλοφορίας της κατά τη διάρκεια της ΕΚ? Είναι ασφαλής ο μηχανισμός της ΕΚ? Η προσπάθεια μας φιλοδοξεί να απαντήσει σε αυτά τα ερωτήματα και να καλύψει το φάσμα των προβλημάτων που πιθανόν να προκαλεί η ΕΚ στην μικροαγγείωση της ΚΟΝ.

Ιστορική αναδρομή

Πρίν από τον Gibbon, ο οποίος τον Μάιο του 1953 [1] πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχή επέμβαση ανοικτής καρδιάς σε άνθρωπο, προηγήθηκαν πολλοί ερευνητές, οι οποίοι με κοπιώδεις αλλά και φιλοσοφικές αναζητήσεις συνέβαλαν στη δημιουργία της καρδιοχειρουργικής. Πρέπει κανείς να ανατρέξει στους φυσιολόγους του 19ου αιώνα, για να διαπιστώσει ότι από το 1813 ο LeGallois διατύπωσε τη θεωρία της βοηθητικής κυκλοφορίας, με την οποία υποστήριξε ότι η ζωή μπορεί να διατηρηθεί με «εξωτερική» αιμάτωση ενός τμήματος του οργανισμού, ακόμη και αν αυτό έχει διαχωρισθεί από το υπόλοιπο σώμα. Το 1885, οι von Frey και Gruber χρησιμοποίησαν την πρώτη «βοηθητική συσκευή καρδιάς-πνευμόνων», στην οποία η οξυγόνωση του παρεχόμενου αίματος ήταν συνεχής. Αυτό πραγματοποιήθηκε με την διοχέτευση του αίματος, με τη μορφή λεπτού στρώματος, στο εσωτερικό τοίχωμα ενός κεκλιμένου και περιστρεφόμενου κυλίνδρου, όπου υπήρχε περιβάλλον οξυγόνου (O₂). Τα πειραματικά δεδομένα των von Frey και Gruber βοήθησαν τον Gibbon να επιχειρήσει το 1937 την πρώτη εκλεκτική ΚΑΠ σε γάτα. Κατόρθωσε να αποκλείσει την πνευμονική αρτηρία για 25 λεπτά, ενώ παρέκαμψε τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας με τη βοήθεια ενός συστήματος αντλιών και οξυγονωτή. Με τον τρόπο αυτό επιχειρήθηκε σε αναίμακτο χειρουργικό πεδίο πνευμονική εμβολεκτομή [2]. Το 1937 ο O'Shaughnessy σε άρθρο του στο περιοδικό Lancet, με τίτλο «Future of Cardiac Surgery» αναφέρει: «Το πραγματικό κλειδί στην πρόοδο για τη διόρθωση των καρδιακών ανωμαλιών είναι η διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας, όσο διάστημα η καρδιά θα βρίσκεται εκτός κυκλοφορίας». Η μεσολάβηση του 2ου παγκοσμίου πολέμου είχε σίγουρα ανασταλτικό χαρακτήρα στην εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής. Από την άλλη πλευρά όμως, επήλθε μεγάλη εξοικείωση των χειρουργών σε θωρακικά και καρδιακά τραύματα. Την περίοδο αυτή οι Crafoord και Andersen, στη Σουηδία, κατασκεύασαν τον πρώτο οξυγονωτή με περιστρεφόμενους δίσκους, τον οποίο περιέγραψε λεπτομερώς ο Bjork το 1948. Το 1953 ο

Gibbon πραγματοποίησε με τη βοήθεια της ΕΚ την πρώτη επιτυχή σύγκλειση μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε άνθρωπο, στο Jefferson Medical School της Philadelphia. Δυστυχώς όμως, η επιτυχής αυτή προσπάθεια του Gibbon δεν συνεχίστηκε, επειδή οι επόμενοι τέσσερις ασθενείς κατέληξαν από διάφορες επιπλοκές [3]. Το 1954 οι Lillehei και Varco εφάρμοσαν, στο Πανεπιστήμιο της Minnesota, την «τεχνική της διασταυρούμενης κυκλοφορίας» (Cross Circulation), σε βρέφη και μικρά παιδιά για την αντιμετώπιση συγγενών καρδιοπαθειών. Χρησιμοποιήθηκε μία απλή αντλία για την παροχή αρτηριακού αίματος και για οξυγονωτής οι πνεύμονες ενήλικα. Λίγα χρόνια αργότερα ο DeWall κατασκεύασε τον πρώτο οξυγονωτή με φυσαλίδες (bubble oxygenator), ο οποίος καθιερώθηκε οριστικά στις επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς από το 1970. Το 1955 οι Kirklin και συν. στη Mayo Clinic άρχισαν να χρησιμοποιούν συστηματικά τον οξυγονωτή και τη μηχανή της ΕΚ του Gibbon, με την οποία αντιμετώπισαν οκτώ ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες (μεσοκοιλιακά ελλείμματα, μεσοκοιλιακά ελλείμματα καθώς και μια περίπτωση μερικού κολποκοιλιακού πόρου partial A-V canal), από τους οποίους επέζησαν οι τέσσερις [4]. Από την εποχή εκείνη αρχίζει ουσιαστικά η ανάπτυξη και εξέλιξη της σύγχρονης καρδιοχειρουργικής.

Μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Με τον όρο ΕΚ εννοούμε την παράκαμψη της λειτουργίας της καρδιάς και των πνευμόνων, με τη βοήθεια ειδικής μηχανής. Η σύγχρονη μηχανή της ΕΚ αποτελείται από:

Την αντλία παροχής του αρτηριακού αίματος.

Τον οξυγονωτή μεμβράνης.

Τις αντλίες (συνήθως δύο) για την αναρρόφηση και επιστροφή του αίματος από το χειρουργικό πεδίο προς τον οξυγονωτή (στεφανιαίες αναρροφήσεις).

Την αντλία για την αποσυμπίεση (venting) της αριστερής κοιλίας.

Ειδική αντλία για τη χορήγηση καρδιοπληγίας.

Τη συσκευή για την πρόκληση συστηματικής υποθερμίας και επαναθέρμανσης του ασθενή (heat exchanger).

Monitor παρακολούθησης παραμέτρων που επηρεάζουν την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

Αιμάτωση των ιστών κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Η ΕΚ παρέχει οξυγονωμένο αίμα στο αρτηριακό σύστημα του ασθενούς, το οποίο τελικά κατανέμεται στα κύτταρα των ιστών. Η «πραγματική» ροή ενός οξυγονωμένου διαλύματος, διαμέσου οργάνου ή ιστού, καθορίζεται βασικά από τις μεταβολές του μυϊκού τόνου του τοιχώματος των αρτηριολίων. Ο μυϊκός τόνος των αρτηριολίων εξαρτάται από τα χορηγούμενα αγγειοδραστικά φάρμακα, τις μεταβολές του επιπέδου των ορμονών, την ιστική θερμοκρασία, την ιστική μεταβολική δραστηριότητα καθώς και από την παρουσία τοπικής ιστικής οξέωσης. Συχνά είναι αδύνατο να καθορισθεί ποιός από τους παράγοντες αυτούς έχει μεγαλύτερη σημασία.

Η έντονη αγγειοσύσπαση αυξάνει το shunt διαμέσου των μεγάλων αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, με επακόλουθο την ανεπαρκή ιστική αιμάτωση και την μειωμένη κυτταρική οξυγόνωση. Η εφαρμογή της συστηματικής υποθερμίας ελαττώνει τις απαιτήσεις των ιστών σε O_2 , με τη τοπική πτώση της θερμοκρασίας, αλλά λόγω της αγγειοσύσπασης και της ελαττωμένης ιστικής αιμάτωσης, η τοπική θερμοκρασία συνήθως δεν κατέρχεται στο επιθυμητό επίπεδο και η ιστική οξυγόνωση προσαρμόζεται σε συνθήκες ελαττωμένης ροής και φυσιολογικής κυτταρικής δραστηριότητας [5].

Η θεωρία αυτή οδήγησε στη χρήση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ΕΚ, για την αποφυγή της αγγειοσύσπασης, ώστε το οξυγονωμένο αίμα να φθάνει στα τριχοειδή των ιστών, ελαττώνοντας έτσι τη διαφορά της θερμοκρασίας και κατ' επέκταση το εντός των ιστών shunt [6].

Η εφαρμογή της αιμοαραίωσης, με ελάττωση της γλοιότητας του κυκλοφορούμενου αίματος, βελτιώνει την ιστική άρδευση, παρουσιάζει όμως και μερικές αρνητικές επιδράσεις, όπως μείωση της μεταφερόμενης ποσότητας O_2 εξαιτίας της ελαττωμένης αιμοσφαιρίνης ανά μονάδα όγκου και πτώση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του αραιωμένου αίματος [6,7].

Η συστηματική υποθερμία αντισταθμίζει τη μειωμένη μεταφορά O_2 , με την αύξηση της διαλυτότητάς του στο κυκλοφορούμενο διάλυμα της ΕΚ. Φυσιολογικά το O_2 το οποίο είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη διαχέεται μέσα στο κύτταρο, λόγω της διαφοράς στη συγκέντρωσή του μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των κυτταρικών μιτοχονδρίων. Η διαφορά των μερικών πιέσεων του O_2 μεταξύ των δύο αυτών στοιχείων ανέρχεται σε 100 mmHg [5].

Το O_2 για να διεισδύσει στο κύτταρο διέρχεται διαμέσου του πλάσματος, του τριχοειδικού τοιχώματος και της ημιδιαπερατής κυτταρικής μεμβράνης. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν μορφή φυσικής αντίστασης στη μεταφορά του. Οποιαδήποτε μεταβολή στη δομή των στοιχείων αυτών ή προσθήκη στον ενδιάμεσο χώρο υγρών, πρωτεϊνών ή κατεστραμμένων κυττάρων, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της φυσικής αντίστασης, με συνέπεια τη δυσχέρεια της διάχυσης του O_2 στο εσωτερικό του κυττάρου και την εμφάνιση κυτταρικής υποξίας και τοπικής οξέωσης [5,6,7]. Τέτοιες βλαπτικές επιδράσεις προκαλεί η μακρά διάρκεια της ΕΚ.

Αρτηριακή παροχή κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Η ΕΚ αποτελεί κατάσταση συνεχούς ελεγχόμενης καταπληξίας. Για την αποφυγή ή τον περιορισμό βλαβών στα διάφορα όργανα λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα, τα οποία αφορούν την εφαρμογή ειδικής αναισθησίας, την εφαρμογή συστηματικής υποθερμίας, την ελάττωση της γλοιότητας του κυκλοφορούντος αίματος και την βραχύτερη διάρκεια της ΕΚ. Οι επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς απαιτούν ειδική αναισθησιολογική κάλυψη. Η «βιομηχανοποίηση» της καρδιοχειρουργικής είχε ως αποτέλεσμα την δημιουργία της

υποειδικότητας της καρδιοαναισθησιολογίας, η οποία ουσιαστικά έκανε τα πρώτα της βήματα στα τέλη της δεκαετίας του '70, και αναμφίβολα συνέβαλε σημαντικά στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των επεμβάσεων ανοικτής καρδιάς. Η εφαρμογή συστηματικής υποθερμίας στην καρδιοχειρουργική, έχει ως σκοπό την ελάττωση του μεταβολισμού των ζωτικών οργάνων στο κατώτερο δυνατό επίπεδο, ώστε να μη παραβλάπτεται η λειτουργική τους ικανότητα. Το επίπεδο της εφαρμοζόμενης υποθερμίας εξαρτάται βασικά από το είδος της καρδιοπάθειας και την προβλεπόμενη διάρκεια της ΚΑΠ. Η συστηματική υποθερμία επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς, του εγκεφάλου, του αναπνευστικού συστήματος καθώς και των ενδοκρινών αδένων. Με την έναρξη της υποθερμίας παρατηρούνται αρρυθμίες, οι οποίες αυξάνουν καθώς η θερμοκρασία ελαττώνεται και τελικά εγκαθίσταται κοιλιακή μαρμαρυγή. Η εμφανιζόμενη βραδυκαρδία οφείλεται στην επίδραση της ψύξης στον φλεβόκομβο. Παρατηρείται επίσης ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ενώ τα αποθέματα του ATP και του pH του μυοκαρδίου διατηρούνται μέσα σε φυσιολογικά όρια. Μετά από παρατεταμένες περιόδους υποθερμίας και κυκλοφορικού arrest παρατηρούνται ισχαιμικές περιοχές στο μυοκάρδιο, δεν εμφανίζονται όμως αιμοδυναμικές διαταραχές όταν η συστηματική θερμοκρασία διατηρείται για βραχύ χρονικό διάστημα στους 18-20°C. Η κατανάλωση του O₂ από τους ιστούς ελαττώνεται καθώς η θερμοκρασία κατέρχεται, ενώ η καμπύλη διασπάσεως της οξυαιμοσφαιρίνης μετατοπίζεται προς τα αριστερά. Η υποθερμία ελαττώνει τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο καθώς επίσης και το μεταβολισμό του εγκεφαλικού κυττάρου [8]. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα αυξάνουν λόγω της μειωμένης χρησιμοποίησής της στην περιφέρεια αλλά και της ελαττωμένης παραγωγής ινσουλίνης. Τα επίπεδα αυτά αυξάνουν ιδιαίτερα όταν προστίθεται γλυκόζη στο αρχικό διάλυμα πλήρωσης του οξυγονωτή. Τα επίπεδα ινσουλίνης είναι χαμηλότερα στα βρέφη από ότι στους ενήλικες και μέτρια υπεργλυκαιμία παρατηρείται επί επτά ή και περισσότερες ημέρες μετά την ΕΚ [9]. Οι ορμόνες του φλοιού και του μυελού των επινεφριδίων εκκρίνονται από την αντίδραση των επινεφριδίων στο stress της υποθερμίας. Παρατηρείται μεγάλη αύξηση στο πλάσμα της

επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης κατά τη φάση της επανακυκλοφορίας, μετά από κυκλοφορικό arrest [10].

Βασικός παράγοντας που ρυθμίζει τη γλοιότητα του αίματος είναι ο αιματοκρίτης. Στις επίκτητες καρδιοπάθειες ο αιματοκρίτης κατά τη διάρκεια της ΕΚ διατηρείται συνήθως στο 20-25% [11]. Η τιμή αυτή του αιματοκρίτη θεωρείται από μερικούς ιδανική, γιατί αφενός διατηρείται η ικανότητα μεταφοράς του O_2 προς τους ιστούς και αφετέρου μειώνεται σημαντικά η γλοιότητα του αίματος. Κατά την συστηματική υποθερμία αυξάνει η γλοιότητα του αίματος, ενώ παράλληλα προκαλείται αγγειοσύσπαση. Οι μεταβολές αυτές αντιρροπούνται από την αιμοαραίωση, η οποία αυξάνει την αποδέσμευση του O_2 στους ιστούς, ενώ ταυτόχρονα προστατεύεται και η νεφρική λειτουργία. Μειονεκτήματα της αιμοαραίωσης, όπως η ελάττωση της ικανότητας μεταφοράς O_2 στους ιστούς, η πτώση της κολλοειδωσμοωτικής πίεσης του πλάσματος καθώς και η αύξηση του ύδατος στον ενδιάμεσο χώρο, αντισταθμίζονται από την υποθερμία [12]. Πιο σημαντικός ακόμη είναι ο ρόλος της αιμοαραίωσης σε παιδιά με συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες, όπου παρατηρείται δευτεροπαθής πολυκυθαιμία (αιματοκρίτης $> 60\%$). Με την έναρξη της ΕΚ επέρχεται αμέσως πτώση των συστηματικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και ελάττωση της πίεσης διήθησης, παρόλο που παρέχεται η μέγιστη ροή από την εξωσωματική μηχανή. Στη συνέχεια εγκαθίσταται προοδευτικά αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων λόγω αγγειοσυστολής από την εφαρμοζόμενη υποθερμία [13].

Αντικείμενο πολλών κλινικών και πειραματικών εργασιών, αποτέλεσε η πίεση διήθησης και η παροχή της εξωσωματικής μηχανής κατά τη διάρκεια της ΕΚ. Με την εφαρμογή της αιμοαραίωσης (αιματοκρίτης 18-25%), η παροχή της εξωσωματικής μηχανής σε ολική ΚΑΠ και νορμοθερμία, ανέρχεται περίπου στα $2,4 \text{ L/min/m}^2$ επιφάνειας σώματος [11,12]. Η ροή αυτή ελαττώνεται όσο η συστηματική θερμοκρασία μειώνεται. Έτσι, στους 28°C , η παροχή της μηχανής μπορεί να ελαττωθεί στα $1,6 \text{ L/min/m}^2$ επιφάνειας σώματος και να διατηρείται μέση συστηματική πίεση (πίεση διήθησης) 60 mmHg. Η παροχή της μηχανής μπορεί να

ελαττωθεί ακόμη περισσότερο εφόσον κατέρχεται περαιτέρω η θερμοκρασία του σώματος και είναι δυνατό σε βαθιά συστηματική υποθερμία (18°C), να διακοπεί η ΕΚ (total circulatory apnea) για χρονικό διάστημα 30 min περίπου, χωρίς να παρατηρηθούν ιστολογικές αλλοιώσεις ή λειτουργικές διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα [11,12].

Η αρτηριακή παροχή θεωρείται επαρκής, όταν η άρδευση των ιστών και των οργάνων του σώματος διατηρείται σε τέτοιο επίπεδο, ώστε να μην παραβλάπτεται μετεγχειρητικά η λειτουργία τους. Η επαρκής παροχή της εξωσωματικής μηχανής μπορεί να εκτιμηθεί με την ταυτόχρονη αξιολόγηση αφενός της κλινικής κατάστασης του ασθενή και αφετέρου της λειτουργικής απόδοσης των οργάνων.

Η ανεπαρκής αιμάτωση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ΕΚ εκδηλώνεται συνήθως με παθολογική αντίδραση της κόρης του οφθαλμού στο φως. Πολλές προσπάθειες έγιναν για τη διεγχειρητική παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας με τη βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, σε συνδυασμό μάλιστα με την παροχή της εξωσωματικής μηχανής. Αν και η βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος είναι αξιόλογη για την εκτίμηση της εγκεφαλικής λειτουργίας, εντούτοις η αξιολόγηση των καταγραφών αυτών παραμένει αναξιόπιστη, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζονται εξαιρετικά χαμηλές παροχές, χαμηλές πιέσεις διήθησης και χαμηλές θερμοκρασίες. Η υποθερμία, η αιμοαραίωση και η αναισθησία αποτελούν σοβαρούς περιορισμούς για την ακριβή εκτίμηση της εγκεφαλικής λειτουργίας [14]. Φαίνεται όμως σήμερα πως η καταγραφή της μικτής οξυμετρίας του αίματος (INVOS) με ηλεκτρόδια αποτελεί μία ικανοποιητική αναίμακτη τεχνική για την εκτίμηση της εγκεφαλικής λειτουργίας αφού προσδιορίζεται εμμέσως ο μικτός κορεσμός του αίματος στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης.

Η ποσότητα των αποβαλλομένων ούρων αποτελεί δείκτη επαρκούς νεφρικής άρδευσης κατά την περίοδο της ΕΚ. Ελαττωμένη αποβολή ούρων σχετίζεται συνήθως με χαμηλή αρτηριακή παροχή και πίεση διήθησης, αν και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη τυχόν προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη.

Η μερική πίεση του O_2 στο φλεβικό αίμα αποτελεί δείκτη επαρκούς οξυγόνωσης των ιστών. Τιμή μεγαλύτερη από 30 mmHg είναι αποδεκτή. Η παράμετρος αυτή, σε συνδυασμό με τον καρδιακό δείκτη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο [12]. Τέλος δείκτη επαρκούς παροχής της ΕΚ αποτελεί το pH των σκελετικών μυών, που προσδιορίζεται με τη χρησιμοποίηση ειδικού ηλεκτροδίου. Η πτώση του pH, που οφείλεται στην παραγωγή γαλακτικού οξέος, σημαίνει ανεπαρκή ιστική αιμάτωση [15].

Αντίδραση του οργανισμού στην εξωσωματική κυκλοφορία

Η αντίδραση του οργανισμού στην ΕΚ αποτελεί αρκετά πολύπλοκο θέμα και οι μέχρι σήμερα οι γνώσεις μας δεν μπορούν να θεωρηθούν απολύτως επαρκείς. Την αντίδραση αυτή του οργανισμού προσπαθούμε να την κατανοήσουμε, μελετώντας ορισμένες παραμέτρους. Οι παράμετροι αυτές είναι:

1) Συστηματικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις

Οι συστηματικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις με την έναρξη ΕΚ, σε νορμοθερμία ή ακόμα και ελαφρά υποθερμία, παρουσιάζουν απότομη πτώση. Στη συνέχεια αυξάνουν προοδευτικά και μπορεί να ξεπεράσουν και τις φυσιολογικές τιμές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [13].

2) Φλεβικός τόνος

Ο φλεβικός τόνος αυξάνει κατά τη διάρκεια της ΕΚ και παραμένει υψηλός για αρκετές ώρες μετά το πέρας αυτής [16].

3) Οξυγόνωση του φλεβικού αίματος

Κατά τη διάρκεια της ΕΚ η μερική πίεση του O_2 στο φλεβικό αίμα αποτελεί δείκτη επαρκούς άρδευσης των ιστών και κάλυψης των μεταβολικών απαιτήσεων του οργανισμού. Για το λόγο αυτό, όταν τα επίπεδα του O_2 στο φλεβικό αίμα ($PvO_2 = 30-40$ mmHg και κορεσμός του σε O_2 60-70%) και η συνολική σωματική κατανάλωσή του κυμαίνονται στα φυσιολογικά όρια, θεωρούμε ότι και το ιστικό O_2 βρίσκεται σε ικανοποιητικά επίπεδα [17].

4) Μεταβολική οξέωση

Η ΕΚ αποτελεί μορφή ελεγχόμενης καταπληξίας και συνεπώς η παραγωγή γαλακτικού οξέος και η πρόκληση μεταβολικής οξέωσης θεωρούνται φυσικά επακόλουθα. Η παραγωγή του γαλακτικού οξέος δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mmol/L [17].

5) Αντίδραση κατεχολαμινών

Παρά τις κατά καιρούς αντικρουόμενες απόψεις, σήμερα θεωρείται βέβαιο ότι η αύξηση της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης κατά τη διάρκεια της ΕΚ είναι υψηλότερη σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη μορφή stress. Η επινεφρίνη αυξάνει με την είσοδο στην ΕΚ και παραμένει υψηλή για βραχύ διάστημα (περίπου μια ώρα) μετά το πέρας της επέμβασης. Η νορεπινεφρίνη αυξάνει μόνο σε υπερτασικούς ασθενείς, σε χρονικές φάσεις ανάλογες με της επινεφρίνης, ενώ φαίνεται ότι η παράκαμψη των πνευμόνων, όπου αυτή αδρανοποιείται, παίζει σημαντικό ρόλο [18].

6) Σύσταση του σώματος σε υγρά και ηλεκτρολύτες

Κατά τη διάρκεια της ΕΚ παρατηρείται αύξηση των υγρών του εξωαγγειακού χώρου με ταυτόχρονη ελάττωση του όγκου του πλάσματος, ενώ σε επίπεδο ηλεκτρολυτών χαρακτηριστική είναι η αύξηση του ανταλλάξιμου νατρίου και η ελάττωση του ανταλλάξιμου και του ενδοκυττάριου καλίου [19].

7) Θερμική ισορροπία

Από διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε ότι, κατά την ΕΚ υπάρχει απώλεια θερμικής ενέργειας από τον οργανισμό. Η απώλεια αυτή εξαρτάται από το βαθμό της υποθερμίας και από τη διάρκεια της ΚΑΠ. Γενικά είναι παραδεκτό, ότι ασθενής που ψύχεται στους 30°C, με συνολική διάρκεια ΕΚ 130 min, εγκαταλείπει το χειρουργείο με απώλεια 330 KJ, που ισοδυναμεί περίπου με το βασικό μεταβολισμό μιάμισης ώρας [20].

Παρακολούθηση παραμέτρων κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Διάφορες παράμετροι παρακολουθούνται συνεχώς ή περιοδικά κατά τη διάρκεια της ΕΚ.

Οι παράμετροι είναι: .

Παράμετροι που παρακολουθούνται συνεχώς. Σ' αυτές περιλαμβάνονται: το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η καρδιακή συχνότητα, η συστηματική αρτηριακή πίεση, η κεντρική φλεβική πίεση, η αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής, η παροχή των στεφανιαίων αναρροφήσεων, η θερμοκρασία του σώματος (συνήθως ορθού και οισοφάγου), η θερμοκρασία του αίματος της αρτηριακής παροχής και της φλεβικής επιστροφής, καθώς και η θερμοκρασία του νερού στο μηχάνημα ψύξης-θέρμανσης (heat exchanger).

Παράμετροι που παρακολουθούνται περιοδικά. Σ' αυτές περιλαμβάνονται: ο αεριομετρικός προσδιορισμός (PaO_2 , PaCO_2 , SatO_2), ο προσδιορισμός του pH και των διττανθρακικών του αρτηριακού αίματος, ο αιματοκρίτης, η συγκέντρωση του καλίου και του νατρίου στο αίμα, η αποβολή των ούρων, η θερμοκρασία του μυοκαρδίου, η πίεση του αριστερού κόλπου ή οι πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία.

Πιο αναλυτικά:

1) Πίεση του αριστερού κόλπου-πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή

Η πίεση του αριστερού κόλπου σε συνδυασμό με τη συστηματική αρτηριακή πίεση αποτελούν δείκτη της λειτουργικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Η πίεση του αριστερού κόλπου προσδιορίζεται διεγχειρητικά με τη βοήθεια λεπτού πλαστικού καθετήρα, ο οποίος εισάγεται απ' ευθείας στον αριστερό κόλπο.

Η πίεση του αριστερού κόλπου εξαρτάται από τρεις βασικούς παράγοντες: (α) τον όγκο του κυκλοφορούντος αίματος, (β) την ευενδοτότητα (compliance) της αριστερής κοιλίας και (γ) τις περιφερικές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Δεν υπάρχει καθορισμένη τιμή πίεσης του αριστερού κόλπου που να θεωρείται φυσιολογική. Πιέσεις αριστερού κόλπου μεταξύ 5-

15 mmHg, με αποδεκτή αρτηριακή πίεση και καρδιακή παροχή, υποδηλώνουν ικανοποιητική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο προσδιορισμός της πίεσης ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή αποτελεί την εναλλακτική λύση, όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της αριστερής κοιλιακής πίεσης. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει δυσλειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας, η πίεση ενσφήνωσης κατά το τέλος της εκπνοής θεωρείται ότι αντιστοιχεί στην τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας. Η παρουσία θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) στον αναπνευστήρα επηρεάζει τις πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία και στα πνευμονικά τριχοειδή (πίεση ενσφήνωσης).

2) Αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής

Η αρτηριακή παροχή κατά τη διάρκεια της ΕΚ προκαθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος του ασθενή. Η συνήθης ροή, σε νορμοθερμία, ανέρχεται σε 2,4 L/min/m² επιφάνειας σώματος. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερες ροές εξασφαλίζουν καλύτερη ιστική αιμάτωση. Αντίθετα οι υψηλότερες ροές προκαλούν μεγαλύτερη καταστροφή των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και συνοδεύονται από μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολής με μικροφυσαλλίδες. Με τη συστηματική υποθερμία ελαττώνεται η αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής και στους 28C η ροή μπορεί να μειωθεί στα 1.8 L/min/m² επιφάνειας σώματος, αφού οι απαιτήσεις των ιστών σε O₂ περιορίζονται κατά 50% [11,12].

3) Παροχή στεφανιαίων αναρροφήσεων

Η λειτουργία των στεφανιαίων αναρροφήσεων ρυθμίζεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε το χειρουργικό πεδίο να είναι ελεύθερο από αίμα. Η λειτουργία των αναρροφήσεων με υψηλή αρνητική πίεση οδηγεί σε καταστροφή των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και αλλοίωση των λευκωμάτων του πλάσματος [21].

4) Θερμοκρασία σώματος

Η θερμοκρασία του οισοφάγου και του ορθού παρακολουθούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της ΕΚ με ειδικά θερμοηλεκτρόδια. Παράλληλα παρακολουθείται η θερμοκρασία του νερού

της συσκευής ψύξης-θέρμανης καθώς και η θερμοκρασία του αίματος της φλεβικής επιστροφής ή της αρτηριακής παροχής. Στην πλειονότητα των επεμβάσεων εφαρμόζεται μέτρια συστηματική υποθερμία (26-32C). Χαμηλότερες θερμοκρασίες επιχειρούνται σε περιπτώσεις που προβλέπεται παρατεταμένος χρόνος ισχαιμίας του μυοκαρδίου, σε ασθενείς με εκσεσημασμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας καθώς και στη χειρουργική των ανευρυσμάτων της ανιούσης θωρακικής αορτής και του αορτικού τόξου.

5) Οξεοβασική ισορροπία

Η μερική πίεση του O₂ και του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) καθώς και το pH του αρτηριακού αίματος παρακολουθούνται περιοδικά στη διάρκεια της ΕΚ. Οι τιμές της μερικής πίεσης του O₂ (PaO₂) κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 200 και 250 mmHg. Υψηλότερες τιμές δεν είναι απαραίτητες και μπορεί να προκαλέσουν σύσπαση των μικρών αγγείων καθώς και σχηματισμό μικροφουσαλλίδων. Η μερική πίεση του CO₂ (PaCO₂) κατά τη διάρκεια νορμοθερμικής ΚΑΠ κυμαίνεται περί τα 40 mmHg. Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν τη διατήρηση τιμών PaCO₂ μεταξύ 30 και 35 mmHg με σκοπό την πρόκληση ήπιας αλκάλωσης [22].

Με την έναρξη της ΕΚ παρατηρείται ελαφρά πτώση του pH, που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Για την αποφυγή μεταβολικής οξέωσης προστίθενται διττανθρακικά στο αρχικό διάλυμα πλήρωσης του οξυγονωτή. Κατά την υποθερμία είναι σημαντική η επίδραση της οξεοβασικής ισορροπίας στη δομή και λειτουργικότητα των πρωτεϊνών και των διαφόρων κυτταρικών ενζυμικών συστημάτων, καθώς και στην καθόλη κυτταρική ακεραιότητα. Για το λόγο αυτό δίνεται σήμερα ιδιαίτερη σημασία στη σωστή ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας κατά τη διάρκεια της υποθερμίας. Παρά την εμπειρία 40 και πλέον χρόνων από την εφαρμογή της υποθερμικής ΚΑΠ, εξακολουθούν να υπάρχουν διαφορετικές απόψεις όσον αφορά τη διόρθωση των τιμών του αεριομετρικού προσδιορισμού σε σχέση με το επίπεδο της υποθερμίας και εξακολουθεί να υπάρχει το βασικό ερώτημα: ποια είναι η ιδανική διόρθωση της οξεοβασικής ισορροπίας στην εκάστοτε υποθερμία? Σύμφωνα με τις

επικρατούσες αντιλήψεις, αναγνωρίζουμε ως φυσιολογικές τιμές της οξεοβασικής ισορροπίας, αρτηριακό pH περίπου 7,40 και PaCO_2 περίπου 40 mmHg. Την τελευταία όμως δεκαετία άρχισε η αμφισβήτηση αυτής της έννοιας του φυσιολογικού, που μπορεί να μην έχει εφαρμογή κάτω από συνθήκες υποθερμίας, γεγονός που διάφοροι φυσιολόγοι αναγνώρισαν από τις αρχές του 20ου αιώνα.

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι για τη μέτρηση των αερίων του αίματος: 1) Όταν η θερμοκρασία του αναλυτή αερίων ταυτίζεται με τη θερμοκρασία του σώματος, 2) όταν το αίμα θερμαίνεται αναεροβίως και μετράται στον αναλυτή στους 37°C και στη συνέχεια η τιμή «διορθώνεται» σύμφωνα με τη θερμοκρασία του σώματος, χρησιμοποιώντας νορμογράμματα, και 3) όταν οι τιμές του αναεροβίως θερμαινόμενου αίματος δεν «διορθώνονται». Οι δύο πρώτες μέθοδοι θεωρούνται ακριβείς, με υπερέχουσα την πρώτη, η οποία κλινικά άρχισε να εφαρμόζεται τελευταία.

Μια άλλη παράμετρος για την εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι ο προσδιορισμός του pH. Η σχέση των H^+ προς τα OH^- έχει μεγαλύτερη σημασία από ότι η συνολική συγκέντρωση των H^+ στον έξω- και ενδοκυττάριο χώρο για τη σωστή λειτουργία και ακεραιότητα των κυττάρων. Το κατάλληλο pH για μια δεδομένη θερμοκρασία διατηρεί φυσιολογική την ενδοκυττάρια αναλογία H^+/OH^- και διασφαλίζει την ηλεκτροχημική ισορροπία του κυττάρου. Η διατήρηση ουδέτερου ενδοκυττάριου pH συντηρεί την ισορροπία κατά Donnan, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, επιτρέποντας φυσιολογικές συγκεντρώσεις ανιόντων και ύδατος μέσα στο κύτταρο. Διατηρώντας ουδέτερο ενδοκυττάριο pH και ουδέτερη ενδοκυττάρια ηλεκτροχημικότητα κατά τη διάρκεια της υποθερμίας, εξασφαλίζεται η παραγωγή φωσφορικών ριζών υψηλής ενέργειας, η ακεραιότητα των πρωτεϊνών, η λειτουργικότητα των ενζύμων, υψηλές συγκεντρώσεις μεταβολιτών, κατάλληλες συγκεντρώσεις ιόντων καθώς και ο κατάλληλος κυτταρικός όγκος. Μια σταθερή ενδοκυττάρια σχέση H^+/OH^- στους 37°C, εξασφαλίζει φυσιολογική τιμή του ενδοκυττάριου pH, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 6,8-6,9, ενώ ταυτόχρονα το pH του αρτηριακού αίματος είναι

7,4. Με την πτώση της θερμοκρασίας του σώματος μεταβάλλεται το ουδέτερο pH. Έτσι στους 20C, διατηρώντας τη σχετική ισορροπία μεταξύ H^+ / OH^- , το pH του αίματος που απαιτείται για τη διατήρηση της ενδοκυττάριας ουδετερότητας (7,1), πρέπει να είναι 7,7. Από τα στοιχεία αυτά γίνεται κατανοητό, ότι τιμή pH του αρτηριακού αίματος μεταξύ 7,35-7,45, στους 20C δε θα πρέπει να θεωρείται ικανοποιητική. Για τη διατήρηση ουδέτερου pH αποφασιστικό ρόλο παίζουν διάφορα ρυθμιστικά συστήματα. Το σπουδαιότερο από αυτά είναι το σύστημα των πρωτεϊνών, με υπερισχύουσα την ιμιδαζολική R-ομάδα του αμινοξέος ιστιδίνης. Με την πτώση της θερμοκρασίας του σώματος, το ενδοκυττάριο και κατ' επέκταση το εξωκυττάριο pH αυξάνουν. Όταν όμως διατηρηθεί σταθερό το συνολικό CO_2 , η ομάδα R της ιστιδίνης παραμένει σταθερή, οπότε διατηρείται η ακεραιότητα του φορτίου των πρωτεϊνών, η φυσιολογική δομή και λειτουργία των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, καθώς επίσης και η συνολική ενδοκυττάρια ομοιόσταση. Όταν σε υποθερμικό ασθενή το αρτηριακό pH και $PaCO_2$ προσδιορίζονται στους 37C, θα πρέπει οι τιμές αυτές να διορθώνονται με μαθηματικούς υπολογισμούς προκειμένου να λαμβάνονται οι αντίστοιχες *in vivo* τιμές. Επειδή η διαλυτότητα του CO_2 είναι μεγαλύτερη στις χαμηλές θερμοκρασίες, το αρτηριακό $PaCO_2$ ελαττώνεται, ενώ το αρτηριακό pH αυξάνει, εφόσον το συνολικό CO_2 στο αίμα παραμένει σταθερό. Προκειμένου να αποφευχθεί η επακόλουθη υποκαπνία και αλκάλωση, πολλοί συγγραφείς συνιστούν την επιπρόσθετη χορήγηση CO_2 στον οξυγονωτή ή την ελάττωση του O_2 . Έτσι, οι διορθωμένες τιμές του αρτηριακού pH και $PaCO_2$ σε σχέση με τη θερμοκρασία, θα πρέπει να είναι όμοιες με τις φυσιολογικές τιμές κατά τη διάρκεια της νορμοθερμίας. Αυτή η μέθοδος διόρθωσης της οξεοβασικής ισορροπίας αναφέρεται ως pH-stat [22].

Οι θεωρητικές αναζητήσεις και έρευνες φυσιολόγων οδήγησαν στην υιοθέτηση και κλινική εφαρμογή της μεθόδου που αναφέρεται ως alpha-stat. Η μέθοδος αυτή «αντιγράφει» την οξεοβασική ισορροπία των ποικιλοθέρων ζώων στον άνθρωπο, κατά τη διάρκεια της υποθερμικής ΚΑΠ. Τα ποικιλόθερμα διατηρούν σχετικά σταθερή περιεκτικότητα CO_2 στο

αίμα σε μεγάλο φάσμα θερμοκρασιών. Κατά τη διάρκεια της υποθερμίας το in vitro PaCO_2 ελαττώνεται, ενώ το αρτηριακό pH αυξάνει. Αυτές οι μεταβολές διατηρούν μια σταθερή αναλογία μεταξύ των H^+ και των OH^- στο αίμα, που θεωρείται πολύ σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Η διατήρηση σταθερής περιεκτικότητας CO_2 στο αίμα κατά τη διάρκεια της υποθερμίας έχει ως αποτέλεσμα οι τιμές του αρτηριακού pH και του αρτηριακού PaCO_2 , που προσδιορίζονται στους 37°C να ανταποκρίνονται στις πραγματικές - φυσιολογικές τιμές και να μην απαιτούν διόρθωση [22].

6) Εγκεφαλική λειτουργία

Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας γίνεται από τον αναισθησιολόγο. Σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης, αλλά κυρίως κατά τη διάρκεια της ΕΚ, ελέγχεται αμφοτερόπλευρα η αντίδραση της κόρης του οφθαλμού στο φως καθώς και το μέγεθός της (μύση ή μυδρίαση), λαμβάνοντας πάντα υπόψη το επίπεδο της αναισθησίας, τη χορήγηση ή μη ινοτρόπων φαρμάκων και τη θερμοκρασία του σώματος.

Η χρησιμοποίηση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος και του συστήματος INVOS για τη συνεχή παρακολούθηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας και των αλλαγών της μικτής οξυμετρίας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων στη διάρκεια της ΕΚ είναι πλέον αποδεκτή αφού βρέθηκε ότι σε περιπτώσεις που η αιμάτωση του εγκεφάλου υπολείπεται, παρατηρούνται μεταβολές στα διάφορα κύματα του εγκεφάλου και καταγράφεται σημαντική πτώση στον μικτό κορεσμό. Αυτό συνήθως συμβαίνει όταν η πίεση άρδευσης είναι χαμηλότερη από 35 mmHg.

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν ότι οι συνθήκες με τις οποίες γίνεται η άρδευση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ΕΚ επηρεάζουν σημαντικά την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF-Cerebral Blood Flow) και το μεταβολισμό του εγκεφαλικού κυττάρου. Σε φυσιολογικά άτομα τα οποία βρίσκονται σε δραστηριότητα, η CBF ανέρχεται σε 45-50 ml/100 gr μάζας εγκεφαλικής ουσίας / min και η κατανάλωση οξυγόνου από τον εγκέφαλο (CMRO_2 - Cerebral Oxygen Consumption) ανέρχεται σε 3 ml/100 gr/min [23]. Φυσιολογικά ο πιο

καθοριστικός παράγοντας της CBF είναι η $CMRO_2$. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ αιματικής εγκεφαλικής ροής και κατανάλωσης οξυγόνου από τον εγκέφαλο περιγράφεται διεθνώς ως «flow metabolism coupling» και αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (Cerebrovascular Autoregulation). Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο η CBF είναι ανεξάρτητη από την πίεση άρδευσης του εγκεφάλου (CPP - Cerebral Perfusion Pressure), όταν η τελευταία κυμαίνεται μεταξύ 50-150 mmHg. Η CPP αποτελεί τη διαφορά μεταξύ της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP - Mean Arterial Pressure) και της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP - Intracranial Pressure) και καθορίζει την CBF. Όταν οι τιμές της CPP βρίσκονται έξω από τα αυτορρυθμιζόμενα όρια (50-150 mmHg), η CBF εξαρτάται άμεσα από την CPP [24]. Σε καταστάσεις όπου η CPP ελαττώνεται πέρα από το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης (50 mmHg), η CBF ελαττώνεται προοδευτικά. Η ενδοφλέβια χορήγηση αναισθητικών παραγόντων και η υποθερμία ελαττώνουν τόσο την εγκεφαλική αιματική ροή όσο και την κατανάλωση O_2 από τον εγκέφαλο. Η ελάττωση της περιεκτικότητας του O_2 στο αρτηριακό αίμα, που είναι αποτέλεσμα της υποξαιμίας ή της αιμοαραιώσης, αυξάνει την CBF. Η επίδραση του CO_2 στην CBF είναι ανεξάρτητη από την $CMRO_2$. Η CBF αυξάνει περίπου κατά 2 ml/100 gr/min για κάθε αύξηση του $PaCO_2$ κατά 1 mmHg. Όμως πολύ υψηλές τιμές του $PaCO_2$ αναστέλλουν τον μηχανισμό της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εγκεφαλικής κυκλοφορίας η οποία είναι πιεσο-εξαρτώμενη (pressure dependent) [23, 24].

Τα τελευταία χρόνια αρκετές ομάδες ερευνητών ασχολήθηκαν με τη μέτρηση της CBF και της $CMRO_2$ πριν, κατά και μετά την ΕΚ. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων δεν επιδρά στο Flow Metabolism Coupling, ενώ ελαττώνει την CBF και την $CMRO_2$. Η υποθερμία ελαττώνει την $CMRO_2$ και θεωρητικά μπορεί να προστατεύσει τον εγκέφαλο. Οι Murkin και συν. προσδιόρισαν ότι η $CMRO_2$ είναι 0,42 ml/100 gr/min κατά τη διάρκεια υποθερμίας ($26,6^{\circ}C$) σε συνθήκες μη-σφυγμικής ροής. Κατά τη

διάρκεια της νορμοθερμίας και ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε ΚΑΠ, η CMRO₂ είναι 1,05ml/100gr/min [23].

Επιπλοκές της εξωσωματικής κυκλοφορίας

1) Σύνδρομο μετά από εξωσωματική

Μια γενικότερη αντίδραση του οργανισμού μετά από ΕΚ η οποία οφείλεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος χαρακτηρίζεται ως "σύνδρομο μετά από εξωσωματική" (Postperfusion syndrome) και περιλαμβάνει σε άλλοτε άλλη έκταση κλινικά σημεία πνευμονικής δυσλειτουργίας, νεφρικής δυσλειτουργίας, αιμορραγικής διάθεσης, αυξημένης τάσης για λοιμώξεις, αυξημένο διάμεσο οίδημα, πυρετό, αγγειοσύσπαση και αιμόλυση. Η βλαπτική δράση της ΕΚ οφείλεται σε διάφορα μη φυσιολογικά συμβάματα, όπως έκθεση του αίματος σε μη ενδοθηλιακές επιφάνειες, δράση μηχανικών δυνάμεων τάσης και είσοδο στην κυκλοφορία παθολογικών ουσιών. Με την έναρξη της ΚΑΠ και την έκθεση της κυκλοφορίας του αίματος μέσα στις ξένες επιφάνειες, λαμβάνει χώρα μια φλεγμονώδης αντίδραση (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) η οποία αφορά τα έμμορφα και άμμορφα στοιχεία του αίματος και δρα στις περιοχές τραυματισμού. Ένα εννιαίο κομμάτι της ολικής σωματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Whole body inflammatory response) είναι το επωνομαζόμενο σύστημα χυμικής ενίσχυσης. (Humoral amplification system). Αυτό περιλαμβάνει τον καταράκτη του πηκτικού μηχανισμού, τον καταράκτη της καλλικρεΐνης, το ινοδωλυτικό σύστημα, και το σύστημα του συμπληρώματος [25].

2) Αιματολογικές διαταραχές.

Η ΕΚ έχει ως συνέπεια ορισμένες αλλαγές ή βλάβες των έμμορφων στοιχείων του αίματος ή και άλλων παραγόντων αυτών. Η πτώση του αριθμού και η έκπτωση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων είναι οι πλέον συνήθεις διαταραχές οι οποίες παρατηρούνται. Φυσιολογικά τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στις ξένες επιφάνειες ή και μεταξύ τους και σχηματίζουν

συγκρίματα. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων ενεργοποιείται από χυμικές ουσίες περιλαμβανομένων της αδενικής διφωσφατάσης, της σεροτονίνης, του αραχιδονικού οξέος και της θρομβοξανής A_2 . Από την στιγμή που ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια υφίστανται αλλαγές στην δομή τους αλλά και στη βιοχημεία τους και εκκρίνουν θρομβοξάνη, μια ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία η οποία περαιτέρω ενεργοποιεί την συγκόλληση των αιμοπεταλίων [26]. Ο μηχανισμός της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν είναι ξεκάθαρος. Το μηχανικό τραύμα, η επαφή με τις ξένες επιφάνειες και η στροβιλώδης ροή μπορούν να προκαλέσουν ρήξεις στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και καταστροφή των υποδοχέων της μεμβράνης τους.

Μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της ΕΚ οι πρωτείνες του πλάσματος προσκολλούνται στις συνθετικές επιφάνειες. Το ινωδογόνο είναι μία από τις πρωτείνες που προσκολώνται ταχύτατα και στη συνέχεια υφίσταται αλλαγή της δομής του με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων για συγκόλληση αλλά και την διαταραχή των πηκτικού μηχανισμού. Παρατηρείται επίσης ελάττωση και των άλλων παραγόντων πήξεως ενώ παράλληλα ενεργοποιείται η ινωδολυτική δραστηριότητα η οποία όμως σπάνια οδηγεί σε υποϊνωδογοναιμία ή υψηλά επίπεδα προϊόντων διασπάσεων της ινικής [25,27].

Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) μειώνεται λόγω πτώσης του αιματοκρίτη από την αιμοαραίωση και από τον τραυματισμό που επιφέρουν τα μηχανικά μέρη της αντλίας. Επίσης αυτά καταστρέφονται από τις στεφανιαίες αναρροφήσεις και το τραύμα από την άμεση επαφή αερίων - RBCs. Όλα τα παραπάνω συμβάλουν περαιτέρω στην ελάττωση του αριθμού των RBCs και την άμεση αιμόλυση [21,25].

Τα λευκά αιμοσφαίρια υφίστανται ενεργοποίηση, συσσωρεύονται σε μεγάλες ομάδες και παγιδεύονται στα τριχοειδή του πνεύμονα. Εκεί ελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες και προκαλούν βλαπτικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο ενώ παράλληλα χάνουν την φαγοκυτταρική τους ικανότητα [25].

3) Μεταβολές στους ενδοκρινείς αδένες.

Κατά τη διάρκεια της ΕΚ υπάρχουν αλλαγές στην παραγωγή, έκλυση και διάσπαση των διαφόρων ορμονών. Επειδή οι πνεύμονες αποκλείονται από την κυκλοφορία δεν παίρνουν μέρος στην παραγωγή ή διάσπαση των ορμονών. Η χορήγηση ηπαρίνης τροποποιεί την απελευθέρωση των διαφόρων ορμονών καθώς και την δεσμευτική ικανότητα των διαφόρων κυττάρων ή σφαιρινών. Η υποθερμία επίσης επηρεάζει τα επίπεδα των επί μέρους ενζυματικών διεργασιών οι οποίες εμπλέκονται στην σύνθεση και διάσπαση των ορμονών. Επιπλέον η αιμοαραίωση ελαττώνει την συγκέντρωση των πρωτεϊνών περιλαμβανομένων και αυτών με ορμονικό χαρακτήρα. Κατά την διάρκεια της ΕΚ τα επίπεδα των κατεχολαμινών αυξάνονται σημαντικά μέχρι και το δεκαπλάσιο των φυσιολογικών τιμών. Το ίδιο συμβαίνει και με τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης καθώς επίσης και με τον κολπικό νατριορρητικό παράγοντα. Η υπεργλυκαιμία συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ΚΑΠ και φθάνει το μέγιστο της κατά την υποθερμία, ενώ παρατηρείται αύξηση του επιπέδου των ελευθέρων λιπαρών οξέων [25].

4) Διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα.

Επιπλοκές οι οποίες αφορούν ολόκληρο το γαστρεντερικό σύστημα έχουν περιγραφεί μετά από επεμβάσεις με ΕΚ. Τα πλέον συχνά προβλήματα αφορούν το ανώτερο γαστρεντερικό και το ήπαρ. Η συχνότητα εμφάνισης είναι γύρω στο 1% και η ανάπτυξη τους συνοδεύεται από ποσοστό θνητότητας το οποίο προσεγγίζει το 40 - 50%. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν τις παραπάνω επιπλοκές είναι ηλικιωμένοι και έχουν υποστεί μεγάλης έκτασης καρδιοχειρουργική επέμβαση με παρατεταμένο χρόνο εξωσωματικής ή έχουν υποβληθεί σε επαναδιάνοιξη του στέρνου λόγω αιμορραγίας. Η μετεγχειρητική αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό είναι το πλέον συχνό σοβαρό πρόβλημα το οποίο θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Εκτός από τους παράγοντες οι οποίοι αναφέρθηκαν η χρήση αντιπηκτικών, ασπιρίνης και διπυριδαμόλης αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας. Η εμφάνιση Stress ελκών είναι η πιο συχνή αιτία αιμορραγίας όπως και η ενεργοποίηση προϋπάρχοντος έλκους του 12δακτύλου [25].

Οι επιπλοκές από το ήπαρ οι οποίες εμφανίζονται μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες. Σ'αυτές του φάσματος της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης το οποίο εκτείνεται από της μετρίας ανόδου των τρανσαμινασών μέχρι της ηπατικής ανεπάρκειας και σ'αυτές της μετεγχειρητικής υπερχολερυθριναιμίας και ίκτερου λόγω προηπατικών ηπατοκυτταρικών ή μεθηπατικών αιτιών. Η μετά την εξωσωματική ηπατική δυσλειτουργία οφείλεται σε πολλούς λόγους οι οποίοι σε γενικές γραμμές μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες. Ελαττωμένη άρδευση - υποξία, φάρμακα - τοξίνες ή λοιμώδη αιτία. Η χαμηλή παροχή αίματος στο ήπαρ λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής ή χαμηλής ροής κατά την ΕΚ και η ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων οδηγούν σε ελαττωμένη προσφορά O₂ στο ήπαρ με αποτέλεσμα την ηπατική νέκρωση. Η νέκρωση αυτή επιτείνεται όταν υπάρχει διάταση του ήπατος λόγω προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας. Η κύρια παθολογοανατομική βλάβη είναι η κεντρολοβιακή νέκρωση δηλαδή η νέκρωση των ηπατικών κυττάρων σε περιοχές μειωμένης προσφοράς O₂. Αυτή η υπόθεση βρίσκεται σε συμφωνία με τα κλινικά ευρήματα της εμφάνισης μεγαλύτερου ποσοστού επιπλοκών σε ασθενείς με αυξημένες πιέσεις στην δεξιά καρδιά, παρατεταμένο χρόνο ΚΑΠ, επεισόδια υπότασης και χρήσης του ενδοαορτικού ασκού για μεγάλο χρονικό διάστημα [25].

Η υπερχολερυθριναιμία η οποία παρατηρείται μετά από την ΕΚ μπορεί να οφείλεται στην αιμόλυση λόγω της μηχανής ή του οξυγονωτή, στην αλόγιστη χρήση των καρδιακών αναρροφήσεων ή σε αλλεργικές αντιδράσεις ή συμβάματα μεταγγίσεων. Ο ίκτερος συνήθως υποχωρεί μετά από τρεις ημέρες και η συχνότητα εμφάνισης του κυμαίνεται από 20 - 50%. Μερικές φορές ο ίκτερος, πάντοτε καλοήθης ως προς την πρόγνωση του, οφείλεται σε ενδοηπατική χολόσταση της οποίας η αιτιολογία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη [25].

5) Διαταραχές από τους νεφρούς.

Η συχνότητα των νεφρικών επιπλοκών μετά από επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς ποικίλει από 1,5-2,5%. Η εμφάνιση ολιγουρίας μπορεί να οφείλεται σε προνεφρικά αίτια, σε παρεγχυματική βλάβη ή μετανεφρική απόφραξη. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες

περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, τον διαβήτη, την προϋπάρχουσα επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, την παρατεταμένη ΕΚ και καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής. Η τελευταία φαίνεται να ευθύνεται στο πλείστο των περιπτώσεων της νεφρικής βλάβης η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή ολιγουρίας ή πλήρους ανουρίας. Η προφύλαξη της νεφρικής βλάβης συνίσταται στην διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής κατά και μετά την χειρουργική πράξη. Επαρκής παροχή κατά τη διάρκεια της ΕΚ και χορήγηση μικρών δόσεων ντοπαμίνης, μανιτόλης και φουροσεμίδης αυξάνουν την αιματική ροή δια μέσου της φλοιώδους μοίρας του νεφρού και την παραγωγή ούρων αλλά δεν είναι βέβαιο ότι ελαττώνουν την νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ασθενών. Σε περίπτωση που ο ασθενής εγκαταστήσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια αυτή αντιμετωπίζεται με την αιμοδιήθηση αρχικά ή την αιμοδιύλιση εφόσον αναπτυχθούν διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του [25].

6) Διαταραχές από το αναπνευστικό σύστημα.

Οι αναπνευστικές επιπλοκές είναι μερικές φορές πολύ σοβαρές και θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Οι πλέον συχνές περιλαμβάνουν την τραχειοβρογχίτιδα, την ατελεκτασία και την τμηματική ή λοβαία πνευμονία καθώς και την αναπνευστική ανεπάρκεια. Μπορούν να εμφανισθούν σε ασθενείς χωρίς προβλήματα ή με προϋπάρχοντα προβλήματα από τους πνεύμονες ή με κάποια υποκείμενη συστηματική νόσο. Οι περισσότεροι πάντως από αυτούς χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για 24 ώρες και μετά αποδεσμεύονται, ενώ σπάνια η υποστήριξη παρατείνεται για μέρες [25].

7) Διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Οι πιο συνήθεις επιπλοκές οι οποίες παρατηρούνται από το καρδιαγγειακό σύστημα μετά από την ΕΚ είναι η υπέρταση, η υπόταση, το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, το διεγχειρητικό έμφραγμα και το σύνδρομο μετά-περικαρδιοτομής. Η υπέρταση η οποία παρατηρείται στο 30 - 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε

αορτοστεφανιαία παράκαμψη και στο 5% αυτών με αντικαταστάσεις βαλβίδων έχει ως αιτία την αυξημένη αγγειοσύσπαση, την υποθερμία και μερικές φορές το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής. Αυξάνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε O₂ και η άνοδος αυτή μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε έμφραγμα στις οριακά ισχαιμικές περιοχές. Επιπλέον αυξάνει την μετεγχειρητική αιμορραγία. Αντιμετωπίζεται συνήθως με αγγειοδιασταλτικά ή και με ινóτροπα φάρμακα.

Εκτός των παραπάνω η υποξία, η κατακράτηση CO₂, η διάταση της ουροδόχου κύστεως, το ρίγος συμβάλουν στην εμφάνιση υπέρτασης γι'αυτό πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με αναλγητικά αγγειοδιασταλτικά, θερμά επιθέματα και επαρκή αερισμό.

Σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής: Είναι η πλέον δραματική επιπλοκή μετά από επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς. Οφείλεται συνήθως σε μυοκαρδιακή βλάβη, έμφραγμα, ισχαιμία ή υπερφόρτωση της κυκλοφορίας λόγω αυξημένης πίεσης ή όγκου. Η βασική βιοχημική διαταραχή οφείλεται συνήθως στην ελαττωμένη παροχή και μεταφορά του ασβεστίου στις συσταλτές πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη. Η αντιμετώπιση του απαιτεί τη βελτίωση της απόδοσης της καρδιάς και την ελάττωση του καρδιακού έργου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη ρύθμιση των υγρών για την εξασφάλιση ιδεώδους προφορτίου, τη χορήγηση ινoτρόπων φαρμάκων για την υποβοήθηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και αγγειοδιασταλτικά φάρμακα για την ελάττωση του μεταφορτίου [25].

Αρρυθμίες: Οι αρρυθμίες εμφανίζονται στο 50% και πλέον των καρδιοχειρουργημένων ασθενών. Η αιτιολογία τους είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει το τραύμα της επέμβασης, την έκλυση ενδογενών και εξωγενών κατεχολαμινών, την υποξία, τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας και φυσικά την υποκείμενη νόσο. Οι συνηθέστερες μορφές των αρρυθμιών είναι η πρόωμες κοιλιακές έκτατες συστολές, η κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή

μαρμαρυγή, η φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, η υπερκοιλιακής προέλευσης αρρυθμίες και ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή κομβικός ρυθμός. Η σωστή ρύθμιση των ηλεκτρολυτών, κυρίως του καλίου και η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας προλαμβάνουν τη γέννεση των αρρυθμιών. Σ' άλλες περιπτώσεις η χορήγηση ειδικών φαρμάκων, η χρήση βηματοδότη και η διενέργεια εξωτερικής ή εσωτερικής απινίδωσης εφαρμόζονται ανάλογως της αρρυθμίας [25].

Διεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου: Το διεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και λιγότερο μετά από επεμβάσεις επί των βαλβίδων. Ο μηχανισμός, υπεύθυνος για τη μυοκαρδιακή νέκρωση περιλαμβάνει τα εξής: Απόφραξη των μοσχευμάτων, τραύμα εξ επαναιματώσεως, σπασμό των στεφανιαίων και δυσαναλογία ανάμεσα στην προσφορά O₂ και στις απαιτήσεις του μυοκαρδίου. Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν στην εμφάνιση του διεγχειρητικού εμφράγματος όπως βαρεία προϋπάρχουσα ισχαιμία, βαρεία διάχυτος νόσος, στεφανιαία νόσος πολλαπλών αγγείων, παρατεταμένος χρόνος αορτικού αποκλεισμού, νόσος στελέχους της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας, ανεπαρκής προστασία του μυοκαρδίου και ατελής χειρουργική επαναιμάτωση. Η εμφάνιση του συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό διεγχειρητικής θνητότητας [25].

8) Νευρολογικές διαταραχές.

Οι καρδιομετεγχειρητικές νευρολογικές και ψυχιατρικές επιπλοκές έχουν περιγραφεί από 30ετίας και η συχνότητα τους ποικίλει από 0-100% αναλόγως των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση τους.

Οι περισσότερες μετά από εξωσωματική νευρολογικές και ψυχιατρικές επιπλοκές φαίνεται να οφείλονται σε τοπική εγκεφαλική βλάβη προκαλούμενη από μειωμένη αιμάτωση ή έμβολα. Άλλες αιτίες είναι η υποξία, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος και η μεταβολική εγκεφαλοπάθεια [28,29,30].

Οι συνηθέστερες διαταραχές περιλαμβάνουν την απώλεια προσανατολισμού και μνήμης, την βραδύτητα αντιδράσεων και τις ψυχικές διαταραχές οι οποίες μπορούν να εξελιχθούν σε ψύχωση και delirium. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πρωτόγονα αντανακλαστικά, εκτεταμένες αγγειακές εστιακές εγκεφαλικές βλάβες, βαρείς διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες αγνώστου αιτιολογίας [28,29,30] και **διαταραχές της όρασης υπό μορφήν φλοιικής τύφλωσης παροδικού χαρακτήρα** [31-48].

Ανατομία

Οι νευράξονες του οπτικού νεύρου ξεκινούν από τα περίπου 1,2 εκατομμύρια γαγγλιακά κύτταρα που επενδύουν εσωτερικά τον αμφιβληστροειδή. Οι νευράξονες αυτοί κατευθύνονται προς το τετρημένο πέταλο του σκληρού (lamina cribrosa) και συμφύονται εντός της οπτικής θηλής. Από εκεί σχηματίζουν το οπτικό νεύρο και μεταφέρουν τα δυναμικά ενέργειας τους προς το έξω γονατώδες σώμα, αφού μεσολαβήσει το οπτικό χίασμα και η οπτική άτρακτος. Το οπτικό νεύρο προσεγγίζει περίπου τα 4,5-5,0 cm μήκους και χωρίζεται σε 2 ανατομικά τμήματα: το πρόσθιο-ενδοφθάλμιο τμήμα (intraocular)-κεφαλή του οπτικού νεύρου (KON) με μήκος 1-2 mm και το οπίσθιο τμήμα το οποίο με τη σειρά του χωρίζεται σε ενδοκογχικό [intraorbital] (25-30 mm), ενδοτρηματικό [intracanalicular] (5-9 mm) και ενδοκράνιο [intracranial] (9-10 mm). Στον οπτικό δίσκο, η διάμετρος του οπτικού νεύρου μετράται μόνο σε 1,5-2,0 mm. Το ενδοφθάλμιο τμήμα διατρύπα τη σκληρά μήνιγγα μέσα από 200 έως 300 μικρά πορώδη ανοίγματα, που αποτελούν το τετρημένο πέταλο του σκληρού. Το τμήμα αυτό λαμβάνει το σημαντικότερο ποσοστό της αιμάτωσης του από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και βρίσκεται στα όρια όπου συναντιούνται η ενδοφθάλμια με την ενδοκράνια πίεση. Πιο συγκεκριμένα η KON αποτελείται από 1) τη στοιβάδα επιφάνειας νευρικών ινών, 2) τη περιοχή προ του τετρημένου πετάλου, 3) τη περιοχή του τετρημένου πετάλου και 4) τη περιοχή οπισθίως του τετρημένου πετάλου. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται με βάση τη διαφορετική αιμάτωση που λαμβάνει ξεχωριστά κάθε τμήμα.

Ακριβώς πίσω από το βολβό, το ενδοκογχικό τμήμα του οπτικού νεύρου μυελινώνεται από τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαμέτρου του στα 3,0-4,0 mm. Το ενδοκογχικό τμήμα περιβάλλεται από το υπαραχνοειδές διάστημα και τη σκληρά μήνιγγα, που εκτείνονται από την ενδοκράνια κοιλότητα έως τον οφθαλμικό βολβό [49].

Ανατομία της μικροκυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου

Στα πρωτεύοντα θηλαστικά όπως και στον άνθρωπο η μεταβίβαση γλυκόζης και O_2 στον αμφιβληστροειδή και στη ΚΟΝ πραγματοποιείται μέσα από δυο ξεχωριστά αγγειακά συστήματα, 1) το αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς 2) το αγγειακό δίκτυο του χοριοειδούς. Σε δευτερεύοντα θηλαστικά όπως κουνέλια και ινδόχοιρους (guinea pigs) η ακεραιότητα του αμφιβληστροειδούς και της ΚΟΝ εξαρτάται εξ ολοκλήρου από το αγγειακό δίκτυο του χοριοειδούς αφού αγγειακές δομές στο βυθό των οφθαλμών απουσιάζουν ή όταν παρευρίσκονται καλύπτουν μόνο μια μικρή επιφάνεια. Και τα δυο προαναφερόμενα αγγειακά δίκτυα αποτελούν κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας που είναι με τη σειρά της κλάδος της έσω καρωτίδας.

Αγγειακό δίκτυο: Η μικροκυκλοφορία της ΚΟΝ είναι ποικιλόμορφη και διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Η στοιβάδα επιφάνειας νευρικών ινών αιματώνεται σχεδόν πάντα από αμφιβληστροειδικά αρτηριόλια (κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς) ενώ μερικές φορές λαμβάνει συμπληρωματική αιμάτωση από βαθύτερους ιστούς μέσω κλάδων που εκφύονται από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Στη συνέχεια η περιοχή μεταξύ της στοιβάδα επιφάνειας νευρικών ινών και του τετρημένου πετάλου αιματώνεται από κλάδους του περιθηλαίου χοριοειδούς δικτύου. Επιπροσθέτως όπως προαναφέρθηκε στη περιοχή του τετρημένου πετάλου και οπισθίως αυτής χορηγείται αρτηριακό αίμα από τις βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μέσω του αναστομωτικού κύκλου του Zinn-Haller. Το φλεβικό αίμα της ΚΟΝ διοχετεύεται κυρίως από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς, η οποία ακολουθεί την πορεία του οπτικού νεύρου, και καταλήγει εντός του σηραγγώδους κόλπου. Επιπλέον η προ του τετρημένου πετάλου περιοχή αποβάλλει μη οξυγονομένο αίμα στις περιθηλαίες χοριοειδικές φλέβες [37].

Δομικά χαρακτηριστικά των αγγείων: Οι κλάδοι των κύριων αρτηριδίων της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζουν τα ίδια χαρακτηριστικά με αυτά των μικρών αρτηριών. Σύμφωνα με μελέτες μικροσκοπικής προσέγγισης οι αρτηρίες αυτές διαφέρουν με

τα αρτηρίδια άλλων οργάνων ως προς την ανάπτυξη της στοιβάδας των λείων μυικών ινών και την απουσία εσωτερικής ελαστικής μεμβράνης. Κοντά στον οπτικό δίσκο το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από 5 μέχρι 7 στοιβάδες λείων μυικών κυττάρων, οι οποίες μειώνονται σε 2 με 3 προσεγγίζοντας τον ισημερινό και 1 με 2 πλησιάζοντας την περιφέρεια. Τα μυικά κύτταρα είναι προσανατολισμένα κυκλωτερώς και κατά τον επιμήκη άξονα περιβεβλημένα από βασική μεμβράνη η οποία περιέχει αυξημένη ποσότητα κολλαγόνου καθώς προσεγγίζει τον εξωτερικό χιτώνα. Δεν έχει αποδεχθεί ότι οι αρτηριακοί δακτύλιοι εμπεριέχουν μυικό ή ελαστικό ιστό. Είναι πιο πιθανό να συνθέτονται από στοιχεία βασικής μεμβράνης ή από «ανώριμο» κολλαγόνο [50].

Το τοίχωμα των τριχοειδών αγγείων αποτελείται από 3 βασικά στοιχεία: κύτταρα ενδοθηλίου, ενδοτοιχωματικά περικύτταρα, βασική μεμβράνη. Τα κύτταρα ενδοθηλίου είναι προσανατολισμένα κατά μήκος του άξονα του τριχοειδούς αγγείου παρουσιάζοντας στο παχύ τους τμήμα πυρήνα που προβάλλει εντός του αυλού και κυτταροπλασματικές προβολές οι οποίες καταλαμβάνουν κυκλικά τον αυλό. Συμπλέγματα στερεών συνδέσεων με συνεχή συνένωση των έξω «φύλλων» των κυτταρικών μεμβρανών ανευρίσκονται κατά μήκος των απέναντι επιφανειών παρακείμενων κυττάρων. Συχνά οι προεκτάσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων αλληλεπικαλύπτονται δημιουργώντας μια «δίκην χείλεων» προβολή η οποία στιγματίζει την ένωση δύο κυττάρων. Η συνεχής στοιβάδα του ενδοθηλίου περιβάλλεται από παχιά βασική μεμβράνη εντός της οποίας υπάρχει μία μη συνεχής στοιβάδα που αποτελείται από ενδοτοιχωματικά περικύτταρα σε κλάσμα ένα προς ένα με τα κύτταρα του ενδοθηλίου. Κλινικές και πειραματικές μελέτες αναδεικνύουν ότι τα περικύτταρα συμβάλουν στην αυτορρύθμιση της μικροαγγειακής ανάπτυξης και λειτουργίας [51].

Φυσιολογία της μικροκυκλοφορίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου

Ρεολογικά χαρακτηριστικά του συστήματος KON-αμφιβληστροειδούς και χοριοειδούς χιτώνα: Υπολογίζεται ότι η αιματική ροή του αμφιβληστροειδούς στον άνθρωπο είναι 35 με 80μl/min μετά από καταμέτρηση που έγινε εφαρμόζοντας το Laser Doppler Velocimeter και χρησιμοποιώντας κάμερα βυθού για λήψη φωτογραφιών [52, 53].

Όσο αφορά το χοριοειδή η αιματική ροή κοντά στο βοθρίο και γύρω από το οπτικό νεύρο είναι υψηλότερη από ότι στην περιφέρεια του οφθαλμού [54]. Η αιματική ροή στο χοριοειδή είναι πολύ αυξημένη περίπου 10πλάσια από αυτή της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου και 4πλάσια από αυτή του νεφρού [53].

Παρόλα αυτά οι μεταβολικές ανάγκες δεν αλλάζουν. Ο αυξημένος ρυθμός ροής του αίματος στο αγγειακό δίκτυο του χοριοειδούς χιτώνα οφείλεται στη μεγάλη διάμετρο του αγγειακού αυλού και στη μικρή αντίσταση που συναντάει το αίμα. Το 85% του συνολικού αίματος που τροφοδοτεί τον οφθαλμό διανέμεται στο χοριοειδή ενώ μόλις το 4% στο σύστημα KON-αμφιβληστροειδή. Από το υπόλοιπο 11%, το 10% διανέμεται στο ακτινωτό σώμα και το 1% στην ίριδα [54,55,56].

Αναφορικά βάση μελετών η παροχή O₂ από το ραγοειδή χιτώνα είναι πολύ χαμηλή και η αρτηριοφλεβική διαφορά πίεσης στο χοριοειδή κυμαίνεται περίπου στο 3% [57]. Από την άλλη πλευρά σε ανθρώπους και χοίρους η συγκέντρωση O₂ στο φλεβικό αίμα του αμφιβληστροειδή και της KON είναι 38% χαμηλότερη από αυτή του αρτηριακού αίματος. Παρά τη χαμηλή εξαγωγή O₂ από το χοριοειδή (σε χοίρους), το 60% του O₂ και το 75% της γλυκόζης διανέμονται από τη κυκλοφορία του χοριοειδή χιτώνα [58]. Ο λόγος ύπαρξης αυξημένου όγκου αιματικής ροής του χοριοειδή δεν έχει γίνει ακόμα πλήρως αντιληπτός.

Ρύθμιση της ροής του αίματος στο σύστημα KON-αμφιβληστροειδής: Το γενικό συμπέρασμα που προκύπτει για τη ρύθμιση της αιματικής ροής στο αγγειακό δίκτυο είναι ότι συστηματικοί παράγοντες (ορμόνες, αυτόνομο νευρικό σύστημα) ρυθμίζουν τη διανομή του

όγκου της καρδιακής παροχής σε αγγειακά στρώματα για να επέλθει αιμοδυναμική σταθερότητα και διατήρηση της ομεόστασης. Επίσης τοπικοί παράγοντες όπως η PaCO_2 , το pH, και παράγωγα του μεταβολισμού προσπαθούν να προσαρμόσουν μία ιδανική ροή αίματος για να εκπληρωθούν οι ανάγκες του οργανισμού. Η ροή του αίματος στον οφθαλμό είναι άμεσα ανάλογη με τη μέση πίεση άρδευσης (ΠΑ) και αντιστρόφως ανάλογη με την αγγειακή αντίσταση R που υφίσταται εντός του οπτικού αγγειακού δικτύου. Η αντίσταση R εξαρτάται από το ιξώδες (η), το μήκος (l) και τη διάμετρο ($2r$) των αγγείων. Νόμος του Poiseuille: $R=8\eta l/r^4$

Άρα η ροή του αίματος $F=\Delta P\pi r^4/8\eta l$ είναι ανάλογη με τη ΠΑ και τη διάμετρο του αγγείου και αντιστρόφως ανάλογη με το ιξώδες και το μήκος του αγγειακού δικτύου.

Η ΠΑ του οφθαλμού ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της τοπικής αρτηριακής και φλεβικής πίεσης. Η αιματική ροή της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδούς είναι αυτορρυθμιζόμενη ακόμα και όταν η ενδοφθάλμια πίεση (IOP) αυξάνεται σε τιμές 27 με 30, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ΠΑ του επικείμενου ιστού κατά 50% [59]. Κύριο φαινόμενο αποτελεί ότι η έσω αμφιβληστροειδική PaO_2 διατηρείται σταθερή κατά τη διάρκεια μηχανισμών που μειώνουν την ΠΑ [55,60]. Επίσης οποιαδήποτε αλλαγή στο ιξώδες, το μήκος και στη διάμετρο των αγγείων μεταβάλλει καίρια τη ροή του αίματος.

Ιξώδες: Η αύξηση του ιξώδους στο πλάσμα (υπερσφαιριναιμία, υψηλός Ht, λευχαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.τ.λ.) ουσιαστικά επηρεάζει τη ροή του αίματος. Η καθυστέρηση της άρδευσης που παρατηρείται οδηγεί σε στάση του φλεβικού αίματος και συνεπώς σε απόφραξη. Η άρδευση των ιστών μπορεί να αποκατασταθεί διορθώνοντας το ιξώδες [61].

Μήκος αγγείου: Αλλαγές στο συνολικό μήκος του αγγειακού στρώματος μπορεί να προκληθούν από τροποποιήσεις που επιβάλλουν προτριχοειδικοί σφιγκτήρες οι οποίοι ανευρίσκονται στους διχασμούς των αρτηριδίων και ανοιγοκλείνουν, ελέγχοντας τη ροή του αίματος στο αγγειακό δίκτυο. Αν και τέτοιοι σφιγκτήρες υπάρχουν σε πολλούς ιστούς πχ. πνευμονικά τριχοειδή αγγεία, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι στη μικροκυκλοφορία του

αρτηριακού δικτύου ΚΟΝ-αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδή χιτώνα, μηχανισμοί ρύθμισης τέτοιου είδους δεν υφίστανται [62].

Διάμετρος αγγείου: Η διάμετρος των αγγείων καθορίζεται από τη κατάσταση (σύσπαση, διαστολή) των λείων μυικών ινών των αρτηριδίων και των τριχοειδικών περικυττάρων. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αγγειακή αντίσταση και ρυθμίζουν τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού μεταβάλλοντας τη ροή του αίματος αναφέρονται και αναλύονται στη συνέχεια ξεχωριστά.

Α) Αυτόνομο νευρικό σύστημα ΑΝΣ: Ο οφθαλμός κατέχει πλούσια αυτόνομη νεύρωση στο ραγοειδή και στη εξωβολβική μοίρα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Συμπαθητικά νεύρα προερχόμενα από το συμπαθητικό άνω αυχενικό γάγγλιο προσεγγίζουν τον οφθαλμό όταν παρασυμπαθητικές ίνες νευρώνουν τον βολβό μέσω του οφθαλμοκινητικού νεύρου, του προσωπικού νεύρου και των κλάδων του τριδύμου (οφθαλμικός και άνω γναθικός). Τα αγγεία του χοριοειδούς περιέχουν άλφα αδρενεργικούς αγγειοσυσπαστικούς υποδοχείς. Ένας σημαντικός αριθμός περιαγγειακών ινών γύρω από το χοριοειδή χιτώνα είναι υπεύθυνος για το σχηματισμό της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), η οποία παράγεται από το ενδοθήλιο και επηρεάζει έντονα τον αγγειακό του χαρακτήρα [37].

Β) Μερική αρτηριακή πίεση οξυγόνου O_2 : Η υπεροξία προκαλεί αγγειοσύσπαση των αρτηριδίων της έσω στοιβάδας του αμφιβληστροειδούς και της ΚΟΝ [63,64]. Με τον μηχανισμό αυτορρύθμισης η PaO_2 διατηρείται σε σταθερές τιμές κατά τη διάρκεια συστηματικής υπεροξίας [65,66]. Η ανταπόκριση της κυκλοφορίας της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδούς σε αλλαγές της αρτηριακής PaO_2 είναι ίδια με αυτή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, εν τούτοις η μείωση της αιματικής ροής στο δίκτυο ΚΟΝ-αμφιβληστροειδή λόγω υπεροξίας είναι ποσοστιαία πιο σημαντική [64,67]. Επίσης η υποξία προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδή [68,69]. Οι μετρήσεις αφορούν τιμές κάτω από 65mmHg. Παρόμοια συμπεράσματα ισχύουν και για τα εγκεφαλικά αγγεία [67,70]. Διαμφιβληστροειδικά PaO_2 αποτελέσματα καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια αύξησης της

συστηματικής P_{aO_2} (μετρήσεις κάθε 10mmHg). Η διαδικασία ανέδειξε ότι οι τιμές της P_{aO_2} στον έσω αμφιβληστροειδή παραμένουν σταθερές σε όλα τα στάδια της υποξίας (η συστηματική P_{aO_2} προσέγγισε τα 120-130mmHg.). Αντιθέτως η P_{aO_2} κοντά στο χοριοειδή και στον έξω αμφιβληστροειδή εμφάνισε πτώση καθόλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Η μείωση της P_{aO_2} κοντά στους φωτο-υποδοχείς του μελάχρουν επιθηλίου κατά τη διάρκεια συστηματικής υποξίας αναμένεται να ελαττώσει τη χορήγηση ATP στα ραβδία με αποτέλεσμα να ανασταλεί η λειτουργία της Na/K αντλίας και συνεπώς να μεταβληθεί η ανταπόκριση στο φως από τα μελάχρουν επιθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (retinal pigment epithelium-RPE). Οι φωτο-υποδοχείς είναι εμφανώς πιο αναλώσιμοι σε καταστάσεις υποξίας, γι' αυτό και η υψηλή χορήγηση O_2 στο χοριοειδή χιτώνα είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η λειτουργική ακεραιότητα των μιτοχονδρίων (mitochondrial respiration) που ανευρίσκονται στους φωτουποδοχείς [71-74].

Η κυκλοφορία του αίματος στο χοριοειδή δεν επηρεάζεται από την υπεροξία πιθανώς λόγω της αυξημένης σύνθεσης του NO [75].

Γ) Μερική αρτηριακή πίεση διοξειδίου του άνθρακα CO_2 : Αλλαγές στη P_{aCO_2} επηρεάζουν την αιματική ροή της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδούς. Η ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς σε ποικίλες τιμές της P_{aCO_2} ορίζεται ως εξής: όταν η P_{aCO_2} αυξάνεται κατά 1mmHg η αιματική ροή αυξάνεται κατά 3% [76]. Υπάρχει επίσης ένας παράλληλος κανόνας μεταξύ της P_{aCO_2} και του μεσοκυττάριου pH του αμφιβληστροειδούς: Μεταβολές της συστηματικής P_{aCO_2} ($\Delta P_{aCO_2}=37,6\pm 6$ mmHg) προκαλούν μείωση του pH ($0,158\pm 0,025$ units) [77].

Η οξεοποίηση του αίματος μετά από έκχυση υδροχλωρίου ή γαλακτικού οξέος εντός των αγγείων επηρεάζει τόσο το μεσοκυττάριο pH όσο και τη ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή, επισημαίνοντας ότι η μεσοκυττάρια οξέωση (και όχι η συστηματική οξέωση) από μόνη της μπορεί να ενεργοποιήσει την αγγειοκινητική ανταπόκριση του οργανισμού σε καταστάσεις υπερκαπνίας. Η υπερκαπνία προκαλεί αύξηση της αιματικής

ροής στο δίκτυο ΚΟΝ-αμφιβληστροειδή μέσα από μηχανισμούς όπως η παραγωγή νευρωνικής συνθάσης του ΝΟ (NOS-1) ή συνθάσης του ΝΟ που προέρχεται από το ενδοθήλιο και ρυθμίζεται από τη προσταγλανδίνη E₂ –PGE₂ (mediated endothelial NO synthase-NOS-III) [78,79].

Δ) Επιπλέον τοπικοί παράγοντες: Αντιδράσεις μεταξύ ουσιών που ελευθερώνονται από το αγγειακό ενδοθήλιο και από τον νευρικό ιστό που περιβάλλει το εγγύς δίκτυο, χαρακτηρίζουν το περιβάλλον των αγγείων του αμφιβληστροειδή και της ΚΟΝ. Τέτοιες ουσίες είναι χαλαρωτικός παράγοντας του ΝΟ, η προστακυκλίνη PGI₂, το γαλακτικό οξύ, ο συσπαστικός παράγοντας ενδοθηλίου ET-1, η αγγειοτενσίνη II, παράγωγα της κυκλοξυγονάσης COX όπως η θρομβοξάνη A₂ και η προσταγλανδίνη H₂ PGH₂ [80].

Το ενδοθήλιο βρίσκεται ανάμεσα στο αίμα και σε λείες μυικές ίνες. Ρυθμίζει τη διαπερατότητα, επηρεάζει τη πηκτικότητα, ελέγχει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και της ινωδονόλυσης όπως επίσης ενεργοποιεί και απενεργοποιεί ορμόνες. Ακόμα, παράγει αγγειοδραστικές ουσίες όπως είναι ο χαλαρωτικός παράγοντας προερχόμενος από το ενδοθήλιο (endothelial derived relaxing factor EDRF) και ο συσπαστικός παράγοντας προερχόμενος από το ενδοθήλιο (endothelial derived contracting factor EDCF) που διαστέλλουν και συστέλλουν τις λείες μυικές ίνες των αγγείων της ΚΟΝ αντίστοιχα.

Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου: Όπως αναφέρεται παραπάνω το ενδοθήλιο εκκρίνει μια αγγειοδιασταλτική ουσία που ονομάζεται EDRF. Η δράση και οι βιολογικές ιδιότητες του EDRF καθορίζονται από το ΝΟ που απελευθερώνεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου. Το ΝΟ είναι μη πολικό αέριο διαλυτό στους ιστούς και μετακινείται με ελεύθερη διάχυση διαμέσου μεμβρανών. Η σύνθεση του προκύπτει από την οξειδωση της αργινίνης που μετατρέπεται σε κιτρουλλίνη με τη βοήθεια της συνθάσης του ΝΟ (NOS). Τρία ισόμορφα μόρια NOS υπάρχουν (NOS I, NOS II, NOS III).

Η NOS I βρίσκεται σε νευρώνες του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος καθώς και στο σύστημα ΚΟΝ-αμφιβληστροειδή των θηλαστικών, στα γάγγλια, στα αμακροϊνί κύτταρα, στα νευρογλοιακά κύτταρα του Muller και στους φωτουποδοχείς [81,82].

Η NOS III κυρίως προκύπτει από τα τοιχώματα των αγγείων συμπεριλαμβανομένων και των ενδοθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, της ΚΟΝ και του χοριοειδούς χιτώνα (αρτηρίδια, τριχοειδή, περικύτταρα) [83,84].

Το NO ελευθερώνεται όταν η NOS I και η NOS III ενεργοποιούνται μέσω του συμπλέγματος ασβεστίου/καλμοδουλίνης [85]. Αντίθετα η ενεργοποίηση της NOS II είναι ανεξάρτητη του ασβεστίου. Η NOS II εμφανίζεται σε ανοσολογικές και φλεγμονώδης καταστάσεις [86].

Επίσης τα RBCs ενισχύουν την αγγειοδιασταλτική δράση του NO. Η αιμοσφαιρίνη δρα ως αισθητήρας (O_2 sensor) και ως μεσολαβητής (O_2 -responsive NO signal transducer) συμβάλλοντας έτσι στο καθορισμό του αγγειακού τόνου. Στο αίμα το NO ενώνεται με τη κυστεΐνη και σχηματίζει την S-νιτροαιμοσφαιρίνη [87]. Η αποξυγονοποίηση της S-νιτροαιμοσφαιρίνης διαμέσου αλλοστερικής μεταβολής προκαλεί την απελευθέρωση του NO. Η ποσότητα NO που παράγεται από την αιμοσφαιρίνη μεταφέρεται απευθείας στο αγγειακό ενδοθήλιο. Με αυτό το τρόπο η S-νιτροαιμοσφαιρίνη επιβάλλει σύσπαση στα αιμοφόρα αγγεία όταν η άρδευση στους ιστούς εμφανίζει υψηλή συγγένεια με το O_2 (high O_2 affinity) ενώ προκαλεί διαστολή των αγγείων σε περιοχές που παρουσιάζουν χαμηλή συγγένεια με το O_2 (low O_2 affinity) [87,88].

Ο ρόλος των προσταγλανδινών: Όσο αφορά την εγκεφαλική κυκλοφορία η δράση διαφόρων προσταγλανδινών έχει διερευνηθεί κάτω από φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Μελέτες που ερευνούν την ανταπόκριση των εγκεφαλικών αγγείων και των περικυττάρων της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδή ανέδειξαν ότι πολλές προσταγλανδίνες συνθέτονται από το αραχιδονικό οξύ και προκαλούν (προστακυκλίνη και PGE₂) αγγειοδιαστολή στα αρτηρίδια του δικτύου ΚΟΝ-αμφιβληστροειδή χοίρων και κουνελιών [89, 90].

Η άρδευση του οφθαλμικού ιστού, μετά από χορήγηση (στην υπογλώσια αρτηρία ή κατά τη διάρκεια μικροεκχύσεων στα αρτηρίδια του αμφιβληστροειδούς) αναστολέων της συνθάσης των προσταγλανδινών, επηρεάζεται αφού προκαλείται αναστρέψιμη αγγειοσύσπαση σε καταστάσεις νορμοξίας και νορμοκαπνίας όπως επίσης αναστέλλεται η αγγειοδιαστολή των αγγείων του αμφιβληστροειδή σε έδαφος υπερκαπνίας [91]. Αντιθέτως δεν επηρεάζεται η υποξία και η προκαλούμενη από γαλακτικό οξύ αγγειοδιαστολή [92,93]. Άρα η απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικής προσταγλανδίνης στον εγκέφαλο μπορεί να αποτελέσει ένα μηχανισμό διατήρησης του αρτηριακού τόνου σε νορμοκαπνία ή υπερκαπνία (αγγειοδιαστολή) όμως η υποξία και το γαλακτικό οξύ προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω άλλης οδού ανεξάρτητης των προσταγλανδινών. Οι PGE2 και PGF2 είναι οι κυρίαρχες προσταγλανδίνες που εκκρίνονται από τον ιστό του αμφιβληστροειδούς, της ΚΟΝ και του χοριοειδούς, και συμμετέχουν δυναμικά στη διαδικασία αυτορρύθμισης της άρδευσης [94].

Ο ρόλος του γαλακτικού οξέος: Έχει ήδη αναφερθεί ότι η γλυκόλυση αποτελεί μια βασική διαδικασία για την εύρυθμη λειτουργία του αμφιβληστροειδή των θηλαστικών. Περίπου το 70% της ολικής γλυκόζης που καταναλώνεται στον ιστό της ΚΟΝ και του αμφιβληστροειδούς μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ [95]. Το συγκεκριμένο οξύ εκκρίνεται από απομονωμένα κύτταρα του Muller και μεταβολίζεται στους φωτο-υποδοχείς. Επιπλέον 70% της κατανάλωσης O_2 οφείλεται στην οξείδωση της γλυκόζης με αποτέλεσμα την απελευθέρωση CO_2 . Σε καταστάσεις υποξίας παρουσιάζεται αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού οξέος με κύρια συνέπεια τον επηρεασμό του αρτηριακού τόνου (προαμφιβληστροειδικές εκχύσεις 30-100nl L-γαλακτικού οξέος 0,5mol pH 7,4 προκαλούν αγγειοδιαστολή). Το γαλακτικό οξύ μετακινείται από το αγγειακό τοίχωμα (πλευρά του υαλώδους σώματος) με την αρωγή συγκεκριμένου συστήματος μεταφοράς. Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του επηρεάζεται ο μεταβολισμός του ενδοθηλίου και εκκρίνονται ποικίλες αγγειοενεργητικές ουσίες. Σε πειραματικές μελέτες όπου χορηγήθηκε ενδοφλεβίως γαλακτικό νάτριο ανευρέθει ότι μια πολύ σημαντική αγγειοενεργητική ουσία που απελευθερώνεται από

το ενδοθήλιο είναι το NO το οποίο προκαλεί απευθείας αγγειοδιαστολή. Επίσης το γαλακτικό οξύ επηρεάζει το κλάσμα γαλακτικού/πυρουβικού οξέος το οποίο κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι σταθερό. Η αύξηση του παραπάνω κλάσματος οδηγεί σε μείωση του NADH/NAD⁺ με αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση του ενδοκυττάριου NADH που συμβάλλει στην αύξηση της αιματικής ροής της KON και του αμφιβληστροειδούς [95].

Αυτορρύθμιση της αιματικής ροής της κεφαλής του οπτικού νεύρου

Η αυτορρύθμιση της αιματικής ροής στο αγγειακό δίκτυο ορίζεται ως η ικανότητα του ιστού να διατηρεί την αιμάτωση του σταθερή παρά τις αλλαγές στη ΠΑ. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με μεταβολές της αντίστασης των αγγείων. Τα αρτηρίδια και τα περικύτταρα των τριχοειδών αγγείων μεταβάλλουν τον αγγειακό τόνο τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις προσαρμογής όσο και σε παθολογικές συνθήκες. Γνωρίζοντας ότι τα αγγεία της KON δε νευρώνονται από συμπαθητικές ίνες, προέκυψε το ερώτημα «πώς επιτυγχάνεται η αυτορρύθμιση χωρίς τη συμβολή του συμπαθητικού συστήματος?». Μελέτες ανέδειξαν ότι η αυτορρύθμιση εξαρτάται από δύο μηχανισμούς.

1) Μυογενής μηχανισμός 2) Διαδικασία μεταβολισμού (αλληλεπιδράσεις μεταξύ παραγόντων που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού της KON και παραγόντων που ελευθερώνονται από το ενδοθήλιο).

Μυογενής μηχανισμός: Αύξηση ή μείωση της ΠΑ προκαλεί σύσπαση ή διαστολή των αρτηριδίων αντίστοιχα προκειμένου να παραμείνει σταθερή η ροή του αίματος. Όταν όμως η ΠΑ αυξάνεται ή μειώνεται πέρα από το φυσιολογικό φάσμα τιμών, τότε η αυτορρύθμιση καταργείται και η αιματική ροή γίνεται πιεσο-εξαρτώμενη.

Η διαφορά στις ποικίλες τιμές της διατοιχωματικής αγγειακής πίεσης αποτελεί ερέθισμα για την ενεργοποίηση του μυογενούς μηχανισμού. Η αντίσταση των αγγείων μεταβάλλεται όταν τροποποιείται η ΠΑ (μηχανισμός που υφίσταται σε ζωτικούς ιστούς όπως είναι ο εγκέφαλος και οι νεφροί). Το αρτηριακό τοίχωμα έχει τη δυνατότητα (pacemaker cells) να μεταβάλλει

τον αγγειακό τόνο και να προσφέρει την κατάλληλη αγγειακή αντίσταση προκειμένου να διατηρηθεί η αιματική ροή [96]. Σημαντικό στοιχείο που συμβάλλει στο μυογενή μηχανισμό αποτελεί η δράση του ενδοθηλίου. Σε περίπτωση διάτασης (stretching) το ενδοθήλιο εκκρίνει τον συσπαστικό παράγοντα EDF λόγω αύξησης της διατοιχωματικής πίεσης. Διάλυτοι ιόντων στο ενδοθήλιο δρουν ως μεταφορείς του μηχανικού ερεθίσματος με αποτέλεσμα το ίδιο το ενδοθήλιο να αντιλαμβάνεται τις μηχανικές δυνάμεις και να ανταποκρίνεται καταλλήλως. Πράγματι διάλυτοι ασβεστίου (L-type voltage-gated calcium channels) μετατρέπουν τη διάταση (stretch) των λείων μυικών ινών σε σύσπαση. Άλλος μηχανισμός που προκαλεί σύσπαση είναι η εκπόλωση των λείων μυικών ινών από το κάλιο [97].

Διαδικασία μεταβολισμού: Η διαδικασία του μεταβολισμού της ΚΟΝ ορίζεται ως η επίδραση των παραγόντων που απελευθερώνονται από τον ιστό που μεταβολίζει προκειμένου να διατηρήσει τη ροή του αίματος ανάλογα με τις ανάγκες του.

Η μικροκυκλοφορία της ΚΟΝ προσαρμόζεται πολύ εύκολα σε αλλαγές του μεταβολισμού. Η αύξηση των μεταβολικών αναγκών οδηγεί σε αύξηση της άρδευσης τόσο στον αμφιβληστροειδή όσο και στη ΚΟΝ [98]. Στην εγκεφαλική και οφθαλμική κυκλοφορία το ΝΟ είναι υπεύθυνο για τη πρόκληση αγγειοδιαστολής. Κατά τη διάρκεια διάχυτου ερεθισμού των οφθαλμών με τρεμοσβήνων φως, η ροή του αίματος του αμφιβληστροειδούς αυξήθηκε καθώς απελευθερώθηκε ΝΟ. Η ανταπόκριση της αιματικής ροής σε αυτή την περίπτωση παρουσιάζει αμβλύτητα όταν επέρχεται αναστολή του ΝΟΣ [99].

Σε υγιείς νεαρούς η συνεισφορά του ΝΟ στον αγγειακό τόνο του συστήματος ΚΟΝ-αμφιβληστροειδούς διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας τον αναλυτή Zeiss. Ο αναστολέας του ΝΟΣ NG nitro-L monomethylarginine (L-NMMA) μειώνει σημαντικά τη διάμετρο των αρτηριών (3mg/kg:-2%) και των φλεβών (3mg/kg:-5%) [100]. Πειράματα έδειξαν ότι η αναστολή απελευθέρωσης ΝΟ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση L-NMMA επηρέασε την αιματική ροή του χοριοειδούς χιτώνα μειώνοντας την κατά 40% χωρίς να επηρεάσει όμως τη ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή και στη ΚΟΝ [98, 101].

Παροδική αναστρέψιμη αγγειοσύσπαση παρατηρήθηκε κατά την έκχυση, μέσω της υπογλώσσιας αρτηρίας, αναστολέα της συνθάσης της προσταγλανδίνης (indomethacin) σε καταστάσεις νορμοξίας/νορμοκαπνίας επιβεβαιώνοντας ότι εντός του δικτύου ΚΟΝ-αμφιβληστροειδή οι αγγειοδιασταλτικές ουσίες δεν επηρεάζονται από τον αναστολέα της προσταγλανδίνης [102]. Η αντίδραση των παραπάνω ορίζει την αγγειοσύσπαση ή την αγγειοδιαστολή που μπορεί να επέλθει σε νορμοκαπνία ή σε υπερκαπνία αντίστοιχα[103]. Επιπλέον το ενδοθηλιακό NO έχει αναφερθεί ότι αποτελεί αγγειοδιασταλτικό παράγοντα σε καταστάσεις υποξίας των αγγείων του αμφιβληστροειδή σε γάτες [98, 104].

Μέτρηση της αιματικής ροής της κεφαλής του οπτικού νέυρου με laser Doppler

Τεχνικές μετρήσεων της ροής του αίματος

Τις τελευταίες δεκαετίες μη επεμβατικές κλινικές μέθοδοι όπως το Laser Doppler Velocimeter προσέφεραν χρήσιμες πληροφορίες για τυχόν μεταβολές της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδούς, του χοριοειδούς χιτώνα και της ΚΟΝ σε υγιείς και παθολογικούς οφθαλμούς. Επιπλέον η εφαρμογή άλλων τεχνικών (θερμιδομετρία, απευθείας μέτρηση φλεβικής πίεσης του χοριοειδούς, αποκορεσμός του ραδιενεργού κρυπτού, σεσημασμένα μικροσφαιρίδια, κάθαρση υδρογόνου, ροομέτρηση με Laser Doppler) καθόρισε το ποσοστιαίο προφίλ της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς χιτώνα.

Οι περισσότερες πληροφορίες που έχουμε για την φυσιολογία της κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς και της ΚΟΝ προέρχονται από πειραματικές μελέτες ζώων των οποίων τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από τεχνικές όπως είναι το Laser Doppler και η ροομέτρηση. Η υποβοηθούμενη ανάλυση από υπολογιστή με φλουοροσκεΐνη και η ICG αγγειογραφία προσφέρουν ποιοτικές πληροφορίες για τη ροή του αίματος χωρίς να υπολογίζουν όμως το ρυθμό και το χαρακτήρα της ροής.

Φαινόμενο Doppler: Το 1842 στο διάσημο δημοσιευμένο άρθρο “On the Colored Light of Double Stars and Some Other Heavenly Bodies” ο Αυστριακός Christian Doppler ήταν ο

πρώτος που περιέγραψε ένα φαινόμενο που υιοθέτησε το όνομα του και αποτέλεσε την αρχή για να θεσπιστεί μια νέα δημοφιλής διαγνωστική μέθοδος. Το Doppler effect (DE) αφορά όλων των ειδών τα κύματα όπως είναι τα ακουστικά, τα μικροκύματα και το φως. Χαρακτηριστικό παράδειγμα που περιγράφει το DE αποτελεί η αλλαγή της συχνότητας του ήχου που παράγεται από τη σειρήνα ενός ασθενοφόρου όταν αυτό περνάει μπροστά από έναν παρατηρητή. Η συχνότητα αυτή αυξάνεται ή μειώνεται καθώς η πηγή του ήχου πλησιάζει ή απομακρύνεται του παρατηρητή, αντίστοιχα και είναι ανάλογη της ταχύτητας με την οποία μετακινείται η πηγή. Με βάση το DE αναπτύχθηκαν πολλές τεχνικές για τον προσδιορισμό της αιματικής ροής στους οφθαλμικούς ιστούς. Οι πιο δημοφιλείς από αυτές είναι η απεικονιστική υπερηχογραφία με έγχρωμο Doppler-Colour Doppler imaging (CDI), το Laser Doppler Velocimeter (LDV), το Laser Doppler Flowmeter (LDF) και το Scanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF)

Laser Doppler Velocimeter (LDV) και Laser Doppler Flowmeter (LDF)

LDV: Αρχικά το 1972 ο Riva et al. διερεύνησαν την αιματική ροή του αμφιβληστροειδούς χρησιμοποιώντας μια συσκευή παραγωγής laser (κύμα φωτός υψηλής καθαρότητας) που σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό του Doppler shift (DS) (περιγράφεται παρακάτω) κατέγραψαν ταχύτητες ροής του αίματος των αγγείων του αμφιβληστροειδούς κουνελιών από $\mu\text{m}/\text{sec}$ μέχρι km/sec [105].

Το LDV καταγράφει τη μέγιστη ταχύτητα ροής των κυττάρων του αίματος στα αγγεία του βυθού σε μικρές περιορισμένες περιοχές ($50\mu\text{m}^2$). Το μηχάνημα αποτελείται από μια τροποποιημένη κάμερα βυθού, ένα οπτικό σύστημα το οποίο εστιάζεται σε ένα μόλις αγγείο και ένα χαμηλής ενεργείας laser το οποίο προσαρμόζεται άμεσα στο φωτεινό πεδίο του βυθού των οφθαλμών. Το οπτικό σύστημα τοποθετείται πάνω από το κινούμενο αίμα των αγγείων και εκμεταλλεύεται τη DE συχνότητα αντανάκλασης του laser η οποία λαμβάνεται από έναν φωτοπολλαπλασιαστή που τη μετατρέπει στη συνέχεια σε ηλεκτρικό σήμα. Η αλλαγή της συχνότητας είναι ανάλογη με τη ταχύτητα των στοιχείων του αίματος (ταχύτητα: cm/sec). Ο

σχηματισμός της διανομής του προφίλ των ταχυτήτων τυπικά προσδιορίζεται σε kHz, άρα, όταν συσχετίζεται με τη συχνότητα του φωτός ($5 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$) είναι σχετικά μικρός σε τιμή με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται απαιτήσεις από τη συσκευή για άρτια προσέγγιση. Το τελικό σφυγμικό peak του φάσματος των συχνοτήτων που καταγράφεται αποτελεί τη peak ταχύτητα των κυττάρων του αίματος, με συνεπεία τον προσδιορισμό της V_{\max} . Γνωρίζοντας τη V_{\max} μέσω της εξίσωσης $V_{\text{mean}} = V_{\max}/1,6$ ανευρίσκουμε τη μέση ταχύτητα ροής V_{mean} των αγγείων. Ακολουθώντας με βάση την φόρμουλα: $Q = \pi D^2 V_{\text{mean}}/4$ (D: διάμετρος του αγγείου) υπολογίζεται η αιματική ροή Q των αγγείων που προσεγγίζουμε [105].

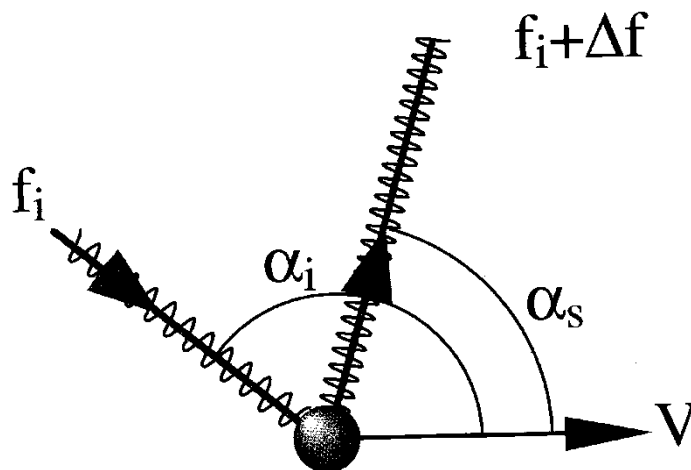
LDF: Βασιζόμενο στις αρχές του LDV, αναπτύχθηκε μια νέα τεχνική η οποία είχε ως κύριο σκοπό την απευθείας προσέγγιση της αιματικής ροής. Το LDF παρουσιάστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 80 από τον Riva et al. με τη πεποίθηση ότι θα αποτελέσει τη θεμελιώδη μέθοδο υπολογισμού της αγγειοκινητικής του αμφιβληστροειδή και του οπτικού νεύρου. Πράγματι η εφαρμογή του LDF προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες προσδιορίζοντας την αιματική ροή με άρτιο τρόπο [105].

Όπως με το LDV, μια ακτίνα laser κατευθύνεται στον αμφιβληστροειδή. Σύμφωνα με το DE δημιουργούνται φάσματα αντανakλώμενων συχνοτήτων του φωτός. Κάθε peak ενός φάσματος αντιπροσωπεύει μια ταχύτητα και ο όγκος των peaks αποδίδει τον αριθμό των κινουμένων σωματιδίων. Ο υπολογισμός των φασμάτων των συχνοτήτων ποσοστοποιεί τα σωματίδια που κινούνται με μια συγκεκριμένη ταχύτητα με αποτέλεσμα τον προσδιορισμό της αιματικής ροής. Η καταγραφή της αιματικής ροής από το LDF περιορίζεται όταν α) δεν γνωρίζουμε τον χαρακτήρα και το είδος των σωματιδίων που ανευρίσκονται στον ιστό που διερευνάται, β) ποικίλει το βάθος εισχώρησης του laser.

Βασικές αρχές που διέπουν την εφαρμογή του LDV και LDF

Doppler shift (DS)-μεμονωμένο σωματίδιο: Ας θεωρήσουμε ότι ένα απομονωμένο σωματίδιο πχ. ένα ερυθρό αιμοσφαίριο κινείται με ταχύτητα V προς μια κατεύθυνση όπως φαίνεται στο σχήμα 1. Η ακτίνα laser φέρουσα μια συχνότητα f_i (αριθμός δονήσεων/sec)

συναντάει το σωματίδιο σε γωνιά α_i σε σχέση με τη πορεία του και αντανάκλαται σε διάφορες κατευθύνσεις [106].



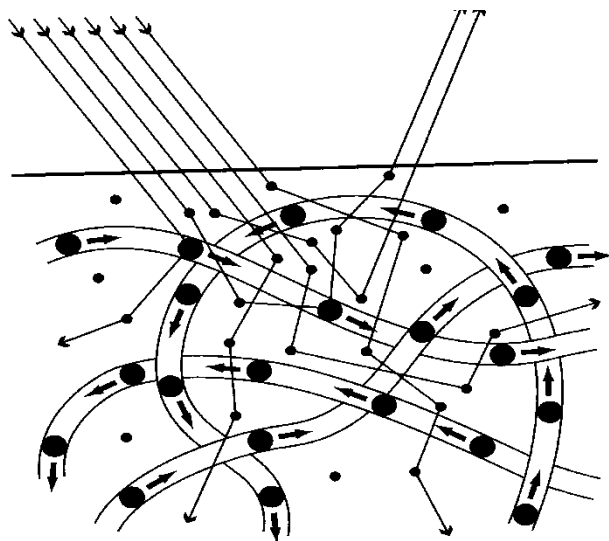
Σχήμα 1. Κατεύθυνση αντανάκλασης

Η κατεύθυνση της αντανάκλασης που λαμβάνεται από μηχανικό ερευνητή ορίζει μια νέα γωνία α_s πάλι σε σχέση με τη πορεία του σωματιδίου. Η συχνότητα αυτού του φωτός διαφέρει ως προς την f_i με βάση το τύπο $\Delta f = V (\cos \alpha_s - \cos \alpha_i)$ n/λ όπου Δf ορίζεται το Doppler shift (DS). Το εύρος του εξαρτάται από τη ταχύτητα V , τις γωνίες α_i και α_s , τον δείκτη refraction n του μέσου που φέρει το σωματίδιο και το μήκος κύματος λ του laser φωτός [106,107].

Doppler shift (DS)-πολλαπλά σωματίδια: Όταν το laser συναντάει ένα μεγάλο αριθμό RBCs τα οποία κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες και σε διαφορετικές κατευθύνσεις, παρατηρείται ένα φάσμα από DSs τα οποία εμφανίζονται όλα μαζί ανακατεμένα (mixed) στη έξοδο του φωτοερευνητή. Η σχετική αναλογία της δυναμικότητας του σήματος σε κάθε DS συχνότητα προσδιορίζεται με βάση το Fast Fourier Transform (FFT) και το Power Spectral Analysis (PSA). Ο συνδυασμός των δύο αναδεικνύει το Doppler Shift Power Spectrum (DSPS) το οποίο παρέχει ποσοστιαία μέτρηση της σχετικής ποσότητας των RBCs σε κάθε DS frequency interval και με αυτό το τρόπο συσχετίζεται με τη ταχύτητα και τη γεωμετρία της περιοχής με βάση την παραπάνω εξίσωση [106].

Στο LDV όπου η ταχύτητα του αίματος υπολογίζεται στην επιφάνεια των μεγάλων αγγείων του αμφιβληστροειδούς, η γεωμετρία είναι σταθερή για όλα τα RBCs. Έτσι η DSPS απευθείας αναδεικνύει τη σχετική ποσότητα των RBCs σε κάθε velocity interval. Επιπλέον η σχετική ποσότητα των RBCs μετακινούμενη σε κάθε ταχύτητα είναι η ίδια και για αυτό το DSPS εμφανίζει ορθογώνιο σχήμα [105].

Doppler shift (DS) σε ιστούς: Στο LDF, όπου το laser προσκρούει στις δομές των ιστών και στα RBCs (που κινούνται εντός των αγγείων που αιματώνουν τον υπό διερεύνηση ιστό), η DSPS δεν παρουσιάζει ορθογώνιο σχήμα (σε αντίθεση με τα μεγάλα αγγεία τα οποία εμφανίζουν ορθογώνιο σχήμα). Αυτό συμβαίνει λόγω του πολλαπλασιασμού των κατευθύνσεων, του εύρους και της τυχαίας διανομής του laser φωτός σε ποικίλες δομές ιστών πριν και μετά την συνάντηση του laser με ένα RBC. Άρα η σχετική ένταση μίας συχνότητας DS στο DSPS δεν είναι ανάλογη με τη ταχύτητα ενός RBC λόγω της ασταθούς γεωμετρίας (Σχήμα 2.) [107].



Σχήμα 2. Πολλαπλασιασμός κατευθύνσεων εντός του ιστού.

Αν υποθέσουμε ότι ένας μεγάλος αριθμός γεγονότων αναδύεται από τα RBCs, οι Bonner και Nossal ανέπτυξαν ένα μοντέλο συσχέτισης του «ερμηνευτή» DSPS με συγκεκριμένες παραμέτρους της ροής του αίματος περιγράφοντας έτσι το χαρακτήρα της ροής που

προκύπτει μέσω των πολλαπλών κατευθύνσεων που διαγράφουν τα RBCs εντός των ιστών [108].

Υλικό και Μέθοδος

Ασθενείς: Είκοσι ένας ασθενείς χωρίς οφθαλμολογικές παθήσεις που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση αποτελούν τη βάση δεδομένων. Ο βυθός του ενός οφθαλμού προσεγγίστηκε με βυθοσκόπηση μέσω του LDF από όπου και καταγράφηκαν οι ταχύτητες ροής και οι αιματικές ροές στο σημείο της KON κατά τη διάρκεια επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας. Μυδρίαση πραγματοποιήθηκε στον εξεταζόμενο οφθαλμό με τοπική έκχυση 2 σταγόνων τροπικαναμίδης σε δυο χρόνους ανά 10 λεπτά μετά τη χορήγηση της γενικής αναισθησίας. Ο κερατοειδής χιτώνας διατηρούνταν υγρός καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης.

Ασθενείς με ιστορικό αμφιβληστροπάθειας, γλαυκώματος, χειρουργηθέντος οφθαλμού, εγκεφαλικού επεισοδίου, νευρολογικής ή ψυχιατρικής πάθησης, νεφρικής ανεπάρκειας, συστηματικού νοσήματος, θρομβοεμβολικών επεισοδίων, παθήσεων καρωτίδας, αλλεργίας στα αντιπηκτικά και αντιθρομβωτικά φάρμακα και με στένωση καρωτίδων μεγαλύτερη του 50% επιβεβαιωμένη με υπέρηχο (Duplex Sonography) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Μετρήσεις με LDF: Για τη διεκπαιρέωση της μελέτης ένα φορητό οπτικό σύστημα laser Doppler χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ταχύτητας των RBCs και το ρυθμό ροής τους στη KON. Ο μηχανισμός βασίζεται στις ήδη θεμελιωμένες αρχές της ροομετρίας του laser Doppler. Τα οπτικά συστήματα για τη μεταφορά της ακτίνας laser στον ιστό της KON και για την διερεύνηση του αντανακλόμενου φωτός από την επιφάνεια των RBCs τα οποία κινούνται στον εν λόγω ιστό, εγκαταστάθηκαν σε μια φορητή Kowa Genesis κάμερα η οποία επιπλέον παρέχει βυθοσκοπικό φωτισμό. Η κύρια αρχή των μετρήσεων είναι βασισμένη στη διερεύνηση μέσω του φαινομένου Doppler, του φάσματος δυναμικής αντανάκλασης των RBCs η οποία αναλύεται περαιτέρω από ένα ενσωματωμένο στον υπολογιστή software καταγράφοντας έτσι αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως: 1) Ταχύτητα- η μέση ταχύτητα των RBCs σε δείγμα όγκου εκφραζόμενου σε kHz, 2) Όγκος- ο αριθμός των κινούμενων RBCs,

3) Ροή- ο ρυθμός κίνησης των RBCs ο οποίος προκύπτει από το γινόμενο της ταχύτητας επί του όγκου [Διάγραμμα 7]. Οι παράμετροι αυτοί εκφράζονται σε σχετικές τιμές και καταγράφονται ως αυθαίρετες μονάδες. Αν και δεν προκύπτουν απόλυτοι αριθμοί, το LDF παρέχει γραμμικές έγκυρες μετρήσεις των μεταβαλλόμενων ροών της ΚΟΝ οι οποίες προκαλούνται από φυσιολογικά, παθολογικά και φαρμακολογικά ερεθίσματα. Η φορητή συσκευή και το πρόγραμμα ανάλυσης κατασκευάστηκαν στο Πανεπιστήμιο Εφαρμοζόμενων Επιστημών της Δυτικής Ελβετίας (Σιόν) [109].



Σχήμα 3. Η φορητή συσκευή LDF

Αξιολόγηση διαδικασίας: Η κάμερα της φορητής σύσκευσης τοποθετείται κάθετα επί της κεφαλής του ασθενούς 10 χιλιοστά από τον κερατοειδή χιτώνα. Ακολουθεί βυθοσκόπηση κατά την οποία η ακτίνα laser κατευθύνεται προς τον οπτικό δίσκο. Όταν η ακτίνα laser βρεθεί σε σημείο διαπίστωσης ροής κατευθύνει και συγκεντρώνει το διασκορπισμένο φως στη συσκευή επιθεώρησης η οποία ελέγχει με τη σειρά της το συγκεκριμένο προφίλ του φωτισμένου laser όγκου. Το σήμα Doppler αντιγράφεται και προωθείται στον υπολογιστή για περαιτέρω επεξεργασία και προσδιορισμό του DSPS και εν τέλει τον υπολογισμό των αιμοδυναμικών παραμέτρων που προαναφέρθηκαν. Επιπροσθέτως σε αυτές τις παραμέτρους

ανήκει και η μέση τιμή του φωτοηλεκτρικού φαινομένου το οποίο στην προκειμένη περίπτωση περιγράφεται ως συνεχές ρεύμα (DC). Το DC είναι ανάλογο της έντασης των μεταβολών του φωτός που προσλαμβάνει το σύστημα επιθεώρησης. Για συνεχιζόμενες και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ίδιο σημείο του οπτικού δίσκου είναι πολύ σημαντικό να διατηρήσουμε την παράμετρο DC σταθερή προκειμένου να επιβεβαιώσουμε ότι η ποικιλομορφία στους παράγοντες ροής δεν προέρχεται από ποικιλομορφία της έντασης της ακτίνας laser στο βυθό ή από άλλες γειτονικές δομές οι οποίες σαφώς θα προκαλέσουν παραπληροφόρηση [109,110]. Η καταγραφή σταθερής DC είναι πολύ σημαντική και απαιτεί εκπαίδευση και γνώση στο χειρισμό του μηχανήματος του LDF. Με βάση τα δεδομένα λειτουργίας της συσκευής η οποία καταγράφει ως έγκυρες μετρήσεις αυτές με απόκλιση 10% του DC, αποφασίσαμε ότι η παρούσα μελέτη θα ήταν ακόμα πιο ακριβής και αξιόπιστη στα αποτελέσματα της αν οι μετρήσεις μας προσέγγιζαν το 5% του σημείου απόκλισης του DC. Πράγματι μετά από πολλές μετρήσεις και αρκετές δυσκολίες καταφέραμε σε 21 από τους 35 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε LDF εξέταση να καταγράψουμε μετρήσεις στο ίδιο σημείο της KON σε τρεις διαφορετικές φάσεις όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Σχεδιασμός μελέτης: Το διεγχειρητικό πρωτόκολλο μελέτης εμπεριέχει πολλαπλές μετρήσεις σε σημεία εντός της περιοχής του οπτικού δίσκου κατά τη διάρκεια 3 φάσεων της χειρουργικής επέμβασης. Αρχικά διενεργήθηκαν μετρήσεις 30 λεπτά μετά τη διασωλήνωση του ασθενούς. Οι μετρήσεις αυτές αποτελούν τα σημεία αναφοράς των δεδομένων μας (Φάση 1). Ακολούθως πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της ροής της KON στο ίδιο σημείο του οπτικού δίσκου κατά τη διάρκεια της EK στο χαμηλότερο σημείο της υποθερμίας (Φάση 2) και κατά τη φάση της επανάρδευσης (Φάση 3)

Σε όλες τις φάσεις καταγράφηκαν επίσης οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, η καρδιακή συχνότητα, η MAP, η κεντρική φλεβική πίεση, η αρτηριακή παροχή της EK και η θερμοκρασία του ασθενούς. Περιοδικά ο αναισθησιολόγος μαζί με τον εξωσωματιστή προσδιόριζαν τη PaO_2 , τη $PaCO_2$, το $SatO_2$, την οξεοβασική ισορροπία (pH , HCO_3 , έλλειμμα

βάσης, ηλεκτρολύτες: Na, K, Ca), τη διούρηση και τις πνευμονικές πιέσεις (Swan-Ganz). Ο έλεγχος και η διατήρηση του pH/PCO₂ πραγματοποιήθηκε με την τεχνική pH-stat. Επιπλέον μετρήσεις ενδοφθάλμιας πίεσης διενεργήθηκαν με τη χρήση Tonopen στον εξεταζόμενο οφθαλμό.

Από τους παραπάνω παράγοντες αρκετοί μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της αιματικής ροής αυτορυθμιζόμενων ιστών. Μέσα από διαφωνίες και debates που υφίστανται στη τρέχουσα βιβλιογραφία αποφασίσαμε να συσχετίσουμε την PaCO₂, IOP, αιμοσφαιρίνη (Hg), MAP, θερμοκρασία (T), χρόνο EK και χρόνο αποκλεισμού της αορτής με τις παραμέτρους του LDF.

Στατιστική Ανάλυση

Η συνοχή των DC τιμών μεταξύ των τριών φάσεων προσδιορίστηκε από τον συντελεστή συσχέτισης με βάση τη συμφωνία του Lin. Τα στατιστικά αποτελέσματα όλων των εξεταζόμενων μεταβλητών παρουσιάζονται ως μέση τιμή±κανονική απόκλιση (mean±standard deviation). Μονοπαραγοντική ανάλυση μεταξύ εγχειρητικών παραγόντων ροής και ροής της KON διενεργήθηκε με βάση τον κανόνα συσχέτισης του Pearson. Το μοντέλο μικτού αποτελέσματος για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό και τη διερεύνηση του βαθμού επιρροής των επί τοις εκατό μεταβολών των διεγχειρητικών μεταβλητών ροής στις διακυμάνσεις των ροών της μικροκυκλοφορίας της KON με τυχαίο παράγοντα βάσης τους ασθενείς. Ο στατιστικός προσδιορισμός των παραπάνω εξετάστηκε με βάση το κριτήριο πληροφόρησης Akaike (Akaike Information Criterion). Όλα τα tests στατιστικής ανάλυσης διενεργήθηκαν «δίκην καθρέπτη» και το επίπεδο του στατιστικού σημαντικού τέθηκε στο 0.05

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς αποτελούνται από 18 άντρες και 3 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 65.7 έτη. Δεκαοκτώ από αυτούς υπεβλήθησαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και σε τρεις ασθενείς διενεργήθηκε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.

Σε αυτούς τους ασθενείς ουσιαστικές αποκλίσεις του DC δεν παρατηρήθηκαν. Το ποσοστό διαφοράς του DC μεταξύ των φάσεων είναι $1.98 \pm 3.09\%$, $\rho = 0.9839$ (Φάση 1-2), $2.43 \pm 2.36\%$, $\rho = 0.9812$ (Φάση 2-3) και 2.03 ± 1.71 , $\rho = 0.9892$ (Φάση 1-3) [Πίνακας 1]. Από τις μετρήσεις μέσης τιμής καταγράφηκε η πτώση της ροής της KON κατά $32.1 \pm 14.5\%$ (median= 28.4%) από τη Φάση 1 στη Φάση 2, αύξησης της κατά την καρδιακή λειτουργική επαναφορά (Φάση 2 προς Φάση 3) $35.6 \pm 58.1\%$ (median=20.5%) και συνολική πτώση της από τη Φάση 1 στη Φάση 3 κατά $12.9 \pm 23.3\%$ (median=13.6%) [Διάγραμμα 1]. Πολυπαραγοντική ανάλυση των μεταβαλλόμενων κλινικών παραμέτρων που σχετίζονται με τις αλλαγές της ροής της KON μεταξύ των τριών φάσεων καταγράφονται στο Πίνακα 2. Οι παράμετροι αυτοί αφορούν την αναλογική επί τοις εκατό διαφορά της MAP, της IOP, της PaCO_2 , της T και της Hg στις 3 φάσεις. Η Φάση 1 αποτελεί το σημείο αναφοράς για σύγκριση και αξιολόγηση των μεταβολών όλων των εξεταζόμενων εγχειρητικών παραμέτρων. Το μοντέλο της μικτής ανάλυσης ανέδειξε τη στατιστικώς σημαντική πτώση της ροής της KON από τη Φάση 1 στη Φάση 2 ($\rho_{1-2} < 0.0001$) καθώς και τη στατιστικώς σημαντική αύξηση της από τη Φάση 2 στη Φάση 3 ($\rho_{2-3} < 0.0028$). Επίσης στο μονοπαραγοντικό προφίλ (Pearson's Correlation Coefficients) της ανάλυσης καταγράφησαν τα εξής στατιστικώς σημαντικά: 1) Θετική σχέση της ροής της KON με τον καταγραφόμενο όγκο ($\rho = 0.0278$) και τη ταχύτητα ροής ($\rho = 0.0225$) στη Φάση 1, 2) Θετική σχέση της ροής της KON με τον καταγραφόμενο όγκο ($\rho = 0.0345$) στη Φάση 2 και στη Φάση 3 ($\rho = 0.0002$), 3) Επίδραση της αιμοσφαιρίνης στη ροή της KON ($\rho = 0.0453$)-μικρή μεταβολή της Hg σημαίνει σημαντική άνοδος της ροής στη Φάση 3 [Διάγραμμα 11], 4) Θετική σχέση της Hg με την PaCO_2 ($\rho = 0.012$) στη Φάση 2, 5) Αρνητική σχέση της ροής της KON με τον χρόνο ΕΚ

($p=0.031$) στη Φάση 2 και υψηλότερη τάση αύξησης της ροής από τη Φάση 2 στη Φάση 3 ($p=0.0053$) [Διάγραμμα 8,9], 6) Αρνητική σχέση της T με τον χρόνο ΕΚ ($p<.0001$) στη Φάση 2, 7) Αρνητική σχέση της T με τον χρόνο αποκλεισμού της αορτής ($p=0.0003$) στη Φάση 2 και 8) Θετική σχέση της IOP με τον χρόνο αποκλεισμού της αορτής ($p=0.0134$) στη Φάση 2. Καμία γραμμική σχέση μεταξύ των παραγόντων ροής και της ροής της ΚΟΝ δεν καταγράφηκε στις Φάσεις 1 και 3. Οι διακυμάνσεις των διεγχειρητικών μεταβλητών αιμοδυναμικής παρουσιάζονται στα Διαγράμματα 2,3,4,5,6.

Πίνακες-διαγράμματα

Πίνακας 1. Εγκυρότητα των αποτελεσμάτων του LDF. Η απόκλιση του DC μεταξύ των φάσεων είναι μικρότερη από το 10% της μέσης τιμής του όπως προβλέπει ο κανονισμός λειτουργίας του LDF.

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	(pc)
DC12	DC ph1-2 %distance	21	1.98	3.09	0.9839

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	(pc)
DC23	DC ph2-3 %distance	21	2.03	1.71	0.9812

Variable	Label	N	Mean	Std Dev	(pc)
DC13	DC ph1-3 %distance	21	2.43	2.36	0.9892

DC: Direct Current, N: Αριθμός ασθενών

Pc: Συντελεστής συσχέτισης του Lin

Almost perfect>0.99

Substantial 0.95-0.99

Moderate 0.90-0.95

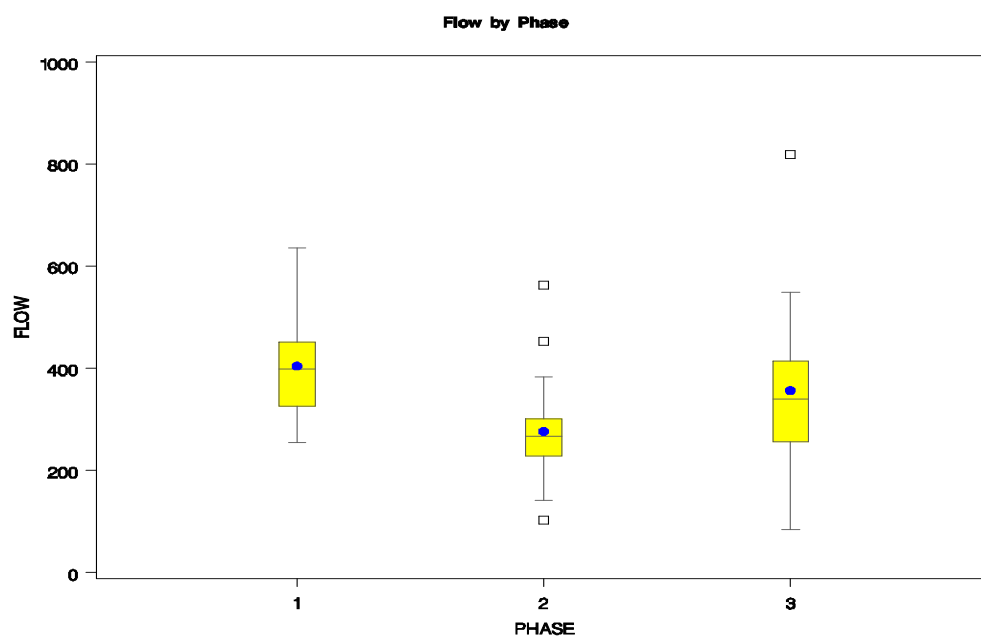
Poor<0.90

Πίνακας 2. Πολυπαραγοντική ανάλυση μεταξύ των διεγχειρητικών μεταβλητών ροής και των μεταβολών της αιματικής ροής της ΚΟΝ κατά τη διάρκεια των τριών φάσεων.

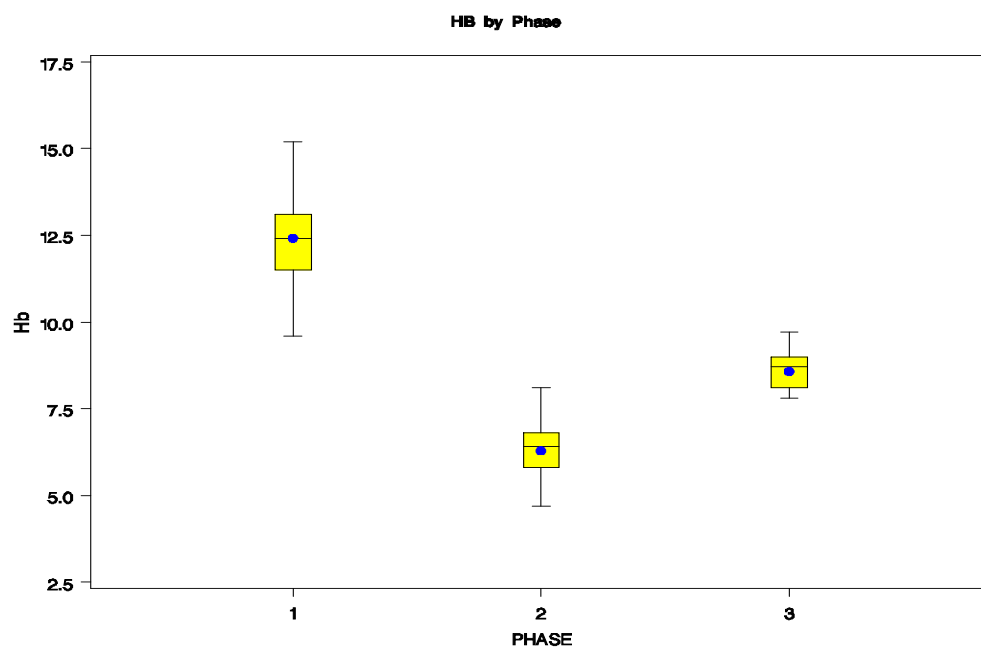
N=21	ΦΑΣΗ 1-2	P 1-2	ΦΑΣΗ 2-3	P 2-3	ΦΑΣΗ 1-3	P 1-3
T	-18.8±5.7%	0.1155	+24.5±9%	0.4462	+0.5±0.9%	0.3661
PCO2	+16.3±10.9%	0.4333	-5.5±7.5%	0.7591	+9.7±11.9%	0.6886
IOP	+13.4±21.1%	0.6568	-3.7±12.7%	0.7378	+7.3±12.1%	0.3883
Hg	-49±7.8%	0.7678	+38.5±16.9%	0.8615	-30.3±7.7%	0.0954
MAP	-8±10.5%	0.9574	+9.9±8.7%	0.7408	+0.6±9.8%	0.5976
FLOW	-32.1±14.5%	<0.001	+35.6±58.1%	0.0028	-12.9±23.3%	0.3180

Οι τιμές των μεταβλητών καταγράφονται ως means ± SD με βάση την επί τοις εκατό διαφορά τους μεταξύ των φάσεων. Hg: αιμοσφαιρίνη, IOP: ενδοφθάλμια πίεση, MAP: μέση αρτηριακή πίεση, PCO2: μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, T: θερμοκρασία, Flow: ροή. Το επίπεδο του στατιστικά σημαντικού τέθηκε στο 0.05.

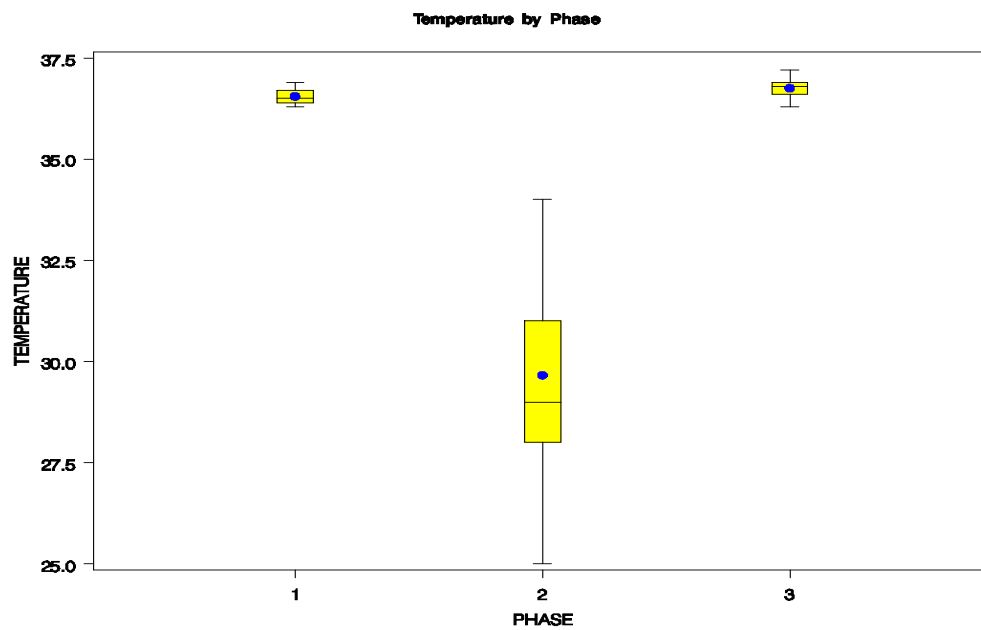
Διάγραμμα 1. Διακύμανση της αιματικής ροής της ΚΟΝ.



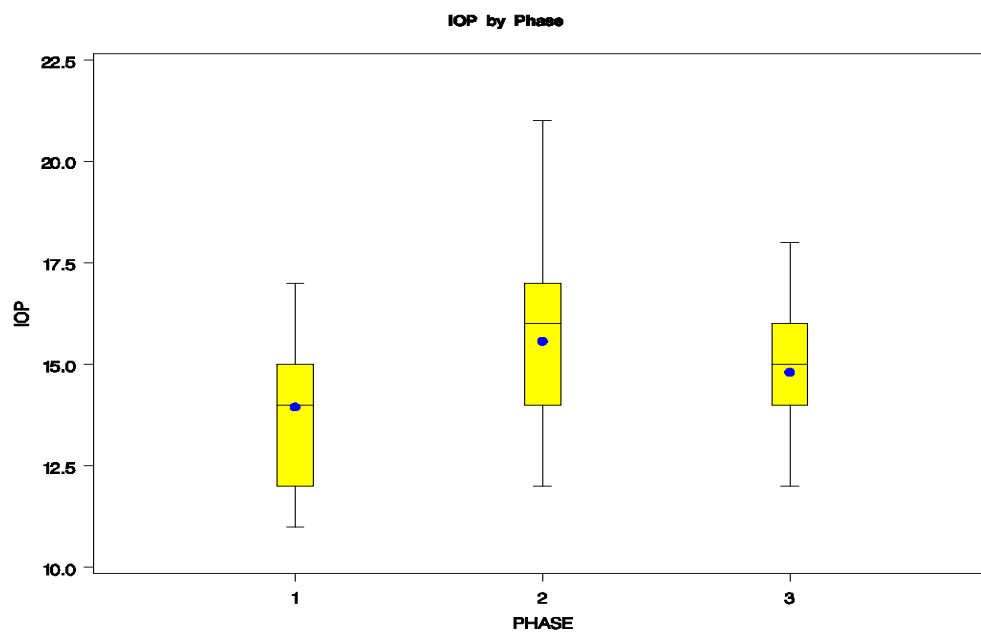
Διάγραμμα 2. Διακύμανση της αιμοσφαιρίνης.



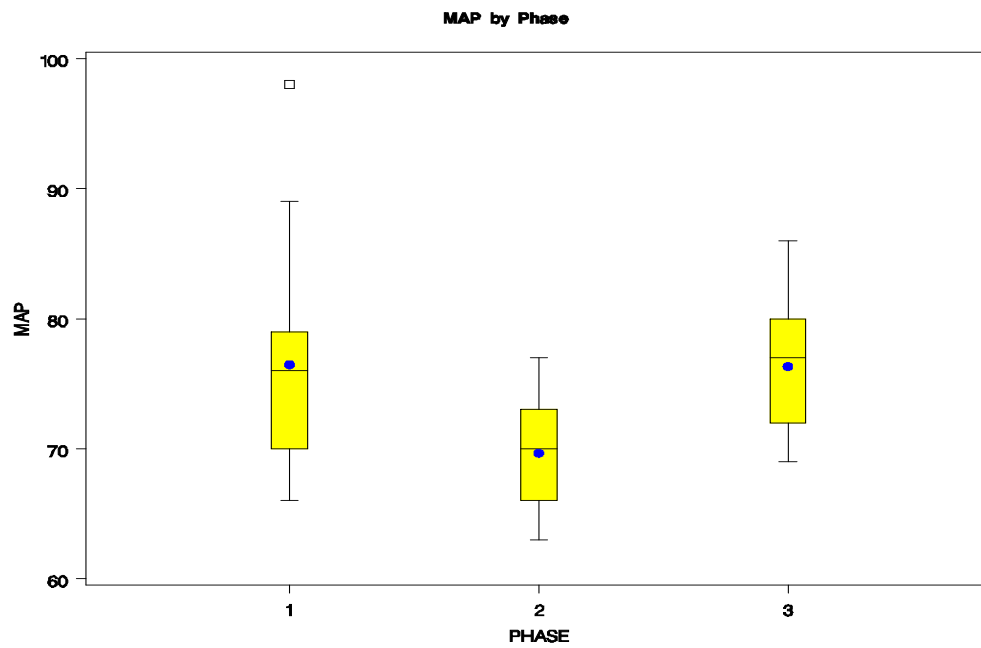
Διάγραμμα 3. Διακύμανση της θερμοκρασίας.



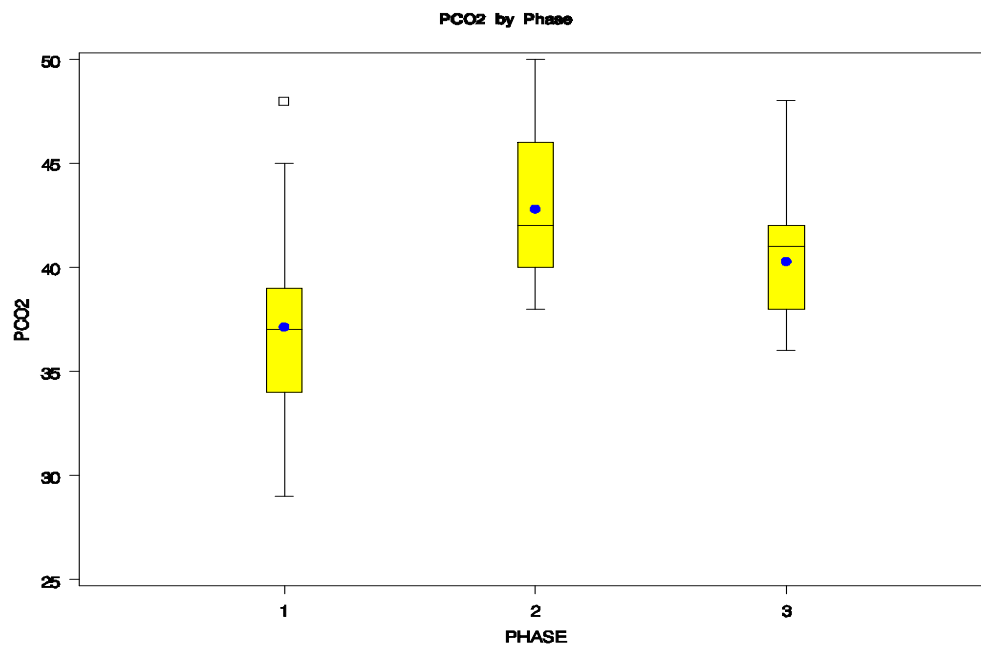
Διάγραμμα 4. Διακύμανση της IOP.



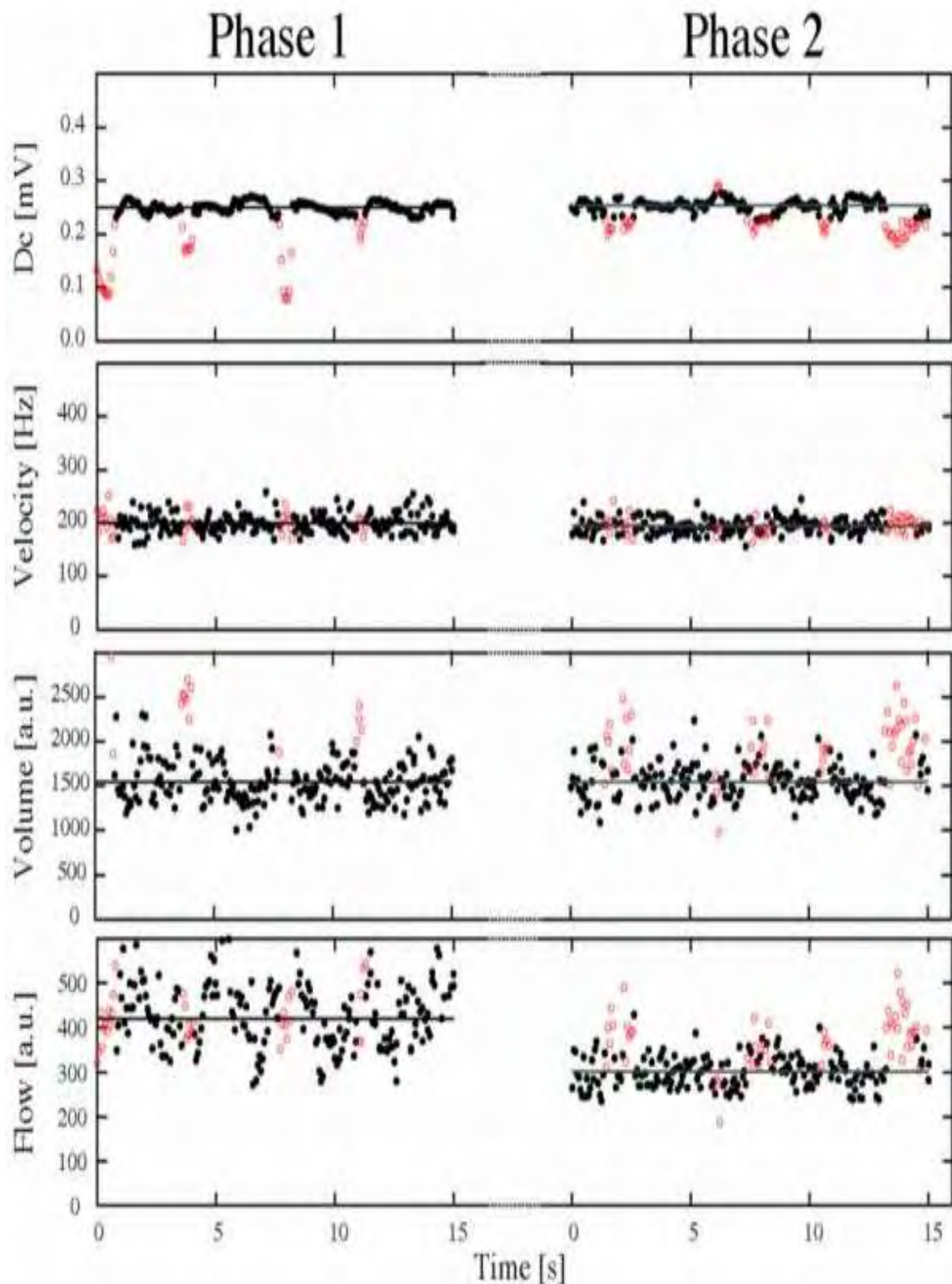
Διάγραμμα 5. Διακύμανση της MAP.



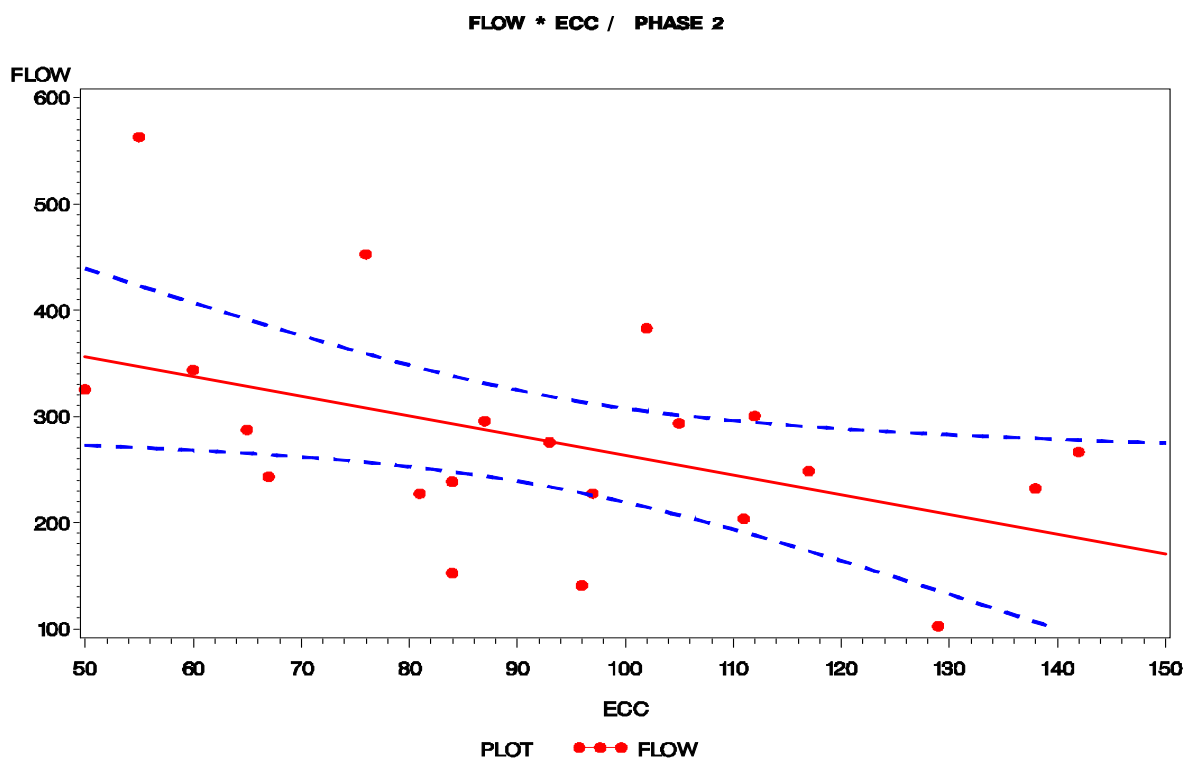
Διάγραμμα 6. Διακύμανση του PCO₂.



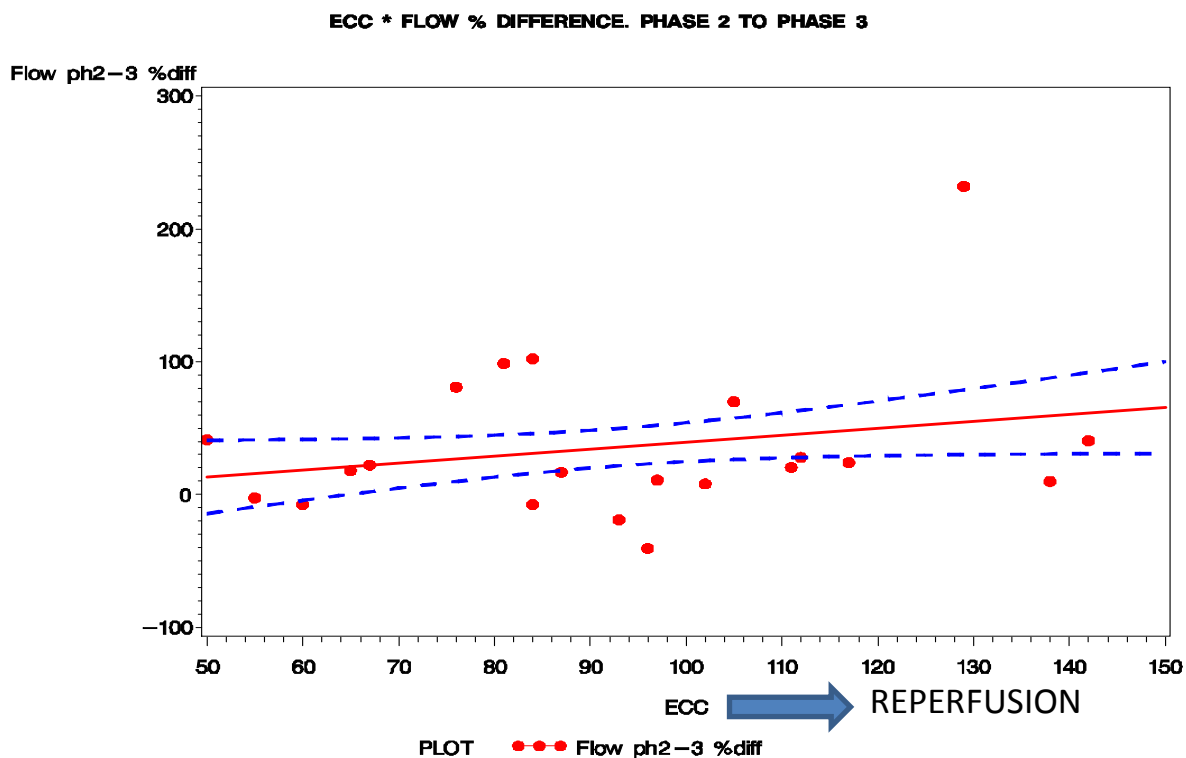
Διάγραμμα 7. Παράδειγμα καταγραφής παραμέτρων από το LDF (Φάση 1-2).



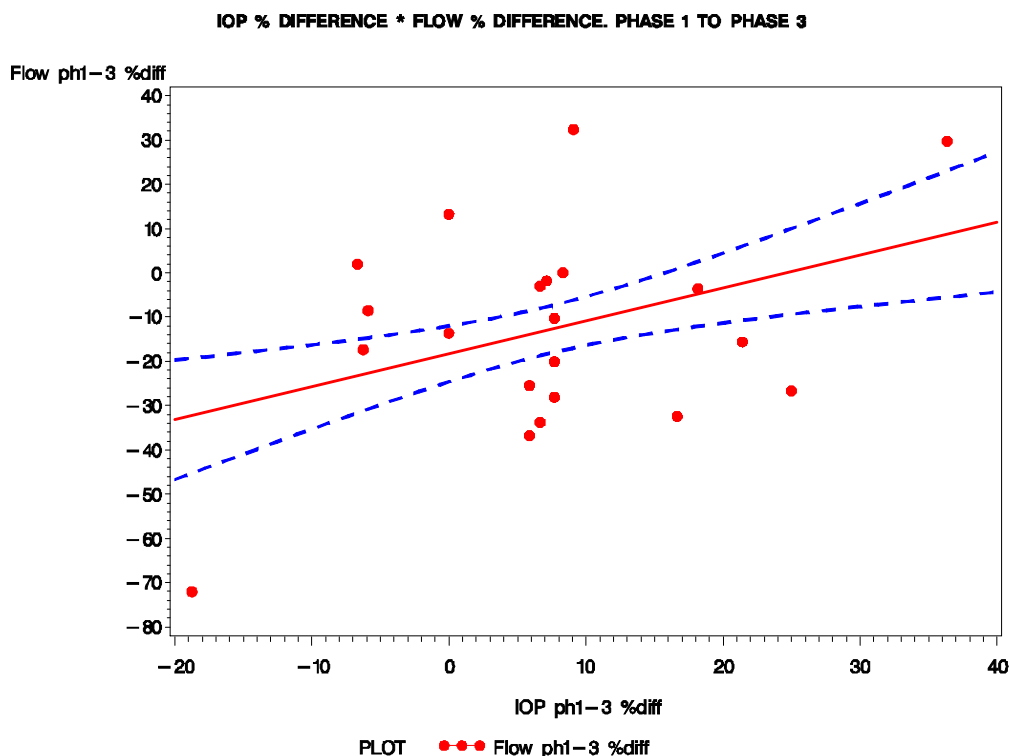
Διάγραμμα 8. Αρνητική σχέση μεταξύ του χρόνου εξωσωματικής και της αιματικής ροής της ΚΟΝ στη φάση 2.



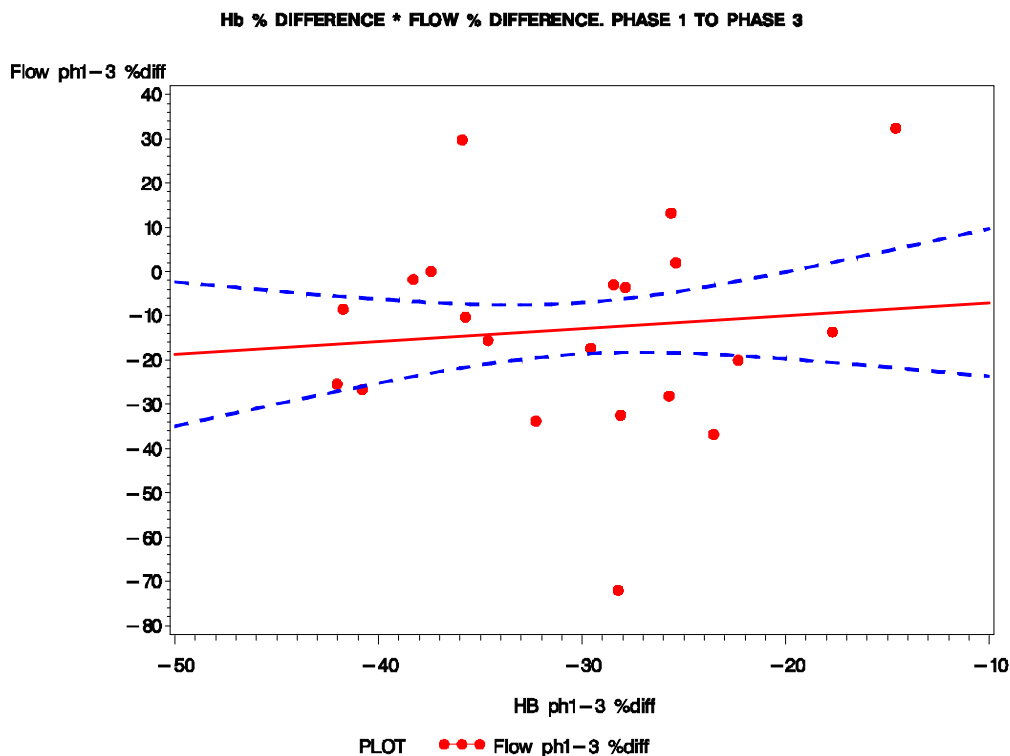
Διάγραμμα 9. Σχέση του χρόνου εξωσωματικής και της μεταβολής της ροής της ΚΟΝ από τη φάση 2 στη φάση 3.



Διάγραμμα 10. Επίδραση των μεταβολών της IOP στη ροή της KON από τη φάση 1 στη φάση 3.

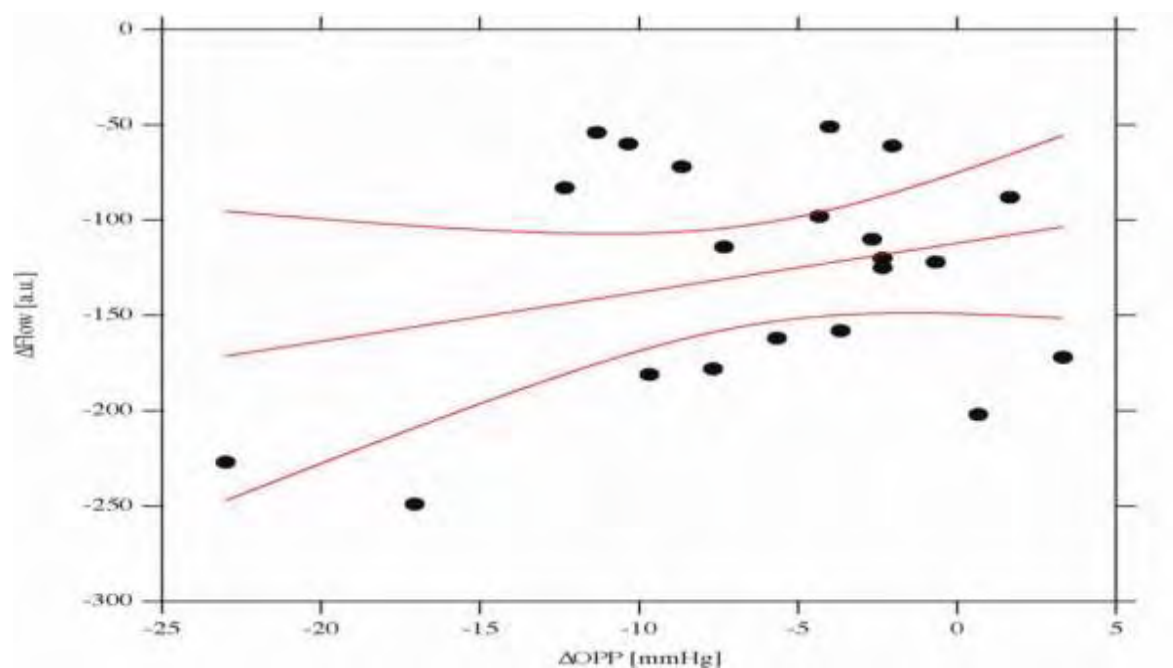


Διάγραμμα 11. Σχέση της μεταβαλλόμενης αιμοσφαιρίνης και της ροής της KON (φάση 1-3)

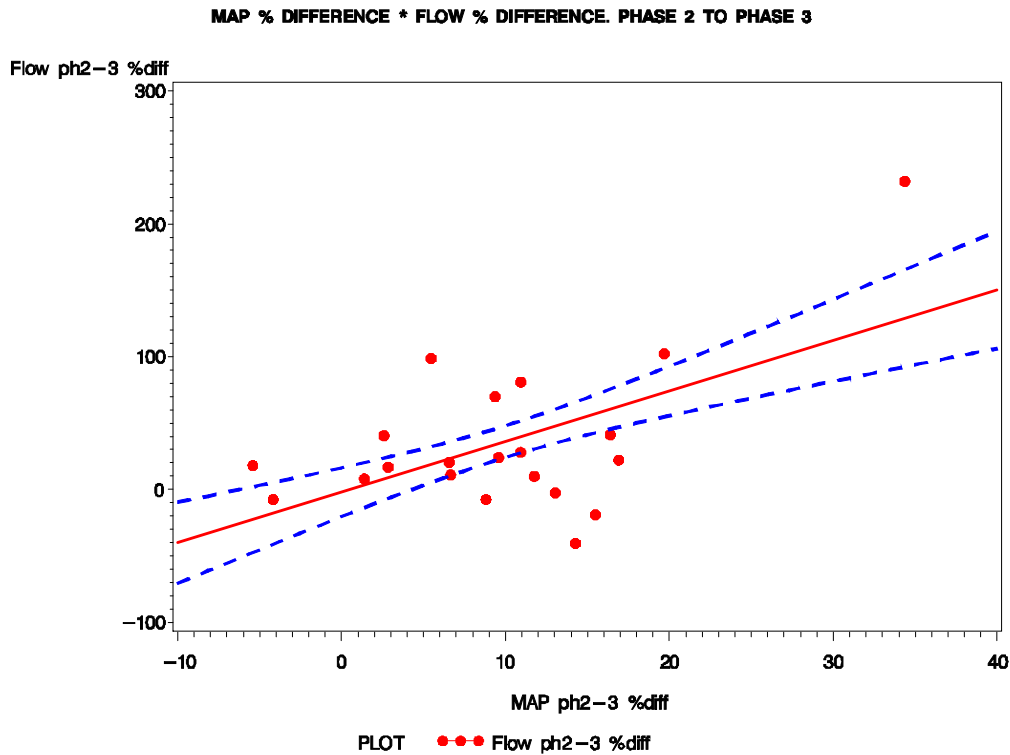


Διάγραμμα 12. Συσχέτιση της πίεσης άρδευσης με τη ροή της KON από τη φάση 1 στη φάση

2.



Διάγραμμα 13. Σχέση της MAP με τη ροή της KON από τη φάση 2 στη φάση 3.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση της ΕΚ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την πραγματοποίηση των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Παρά τις συνεχείς τεχνικές βελτιώσεις στις οποίες υποβάλλεται ο μηχανισμός της ΚΑΠ, ανδιαφισβήτητο γεγονός αποτελεί η ήπια ή σπανιότερα βαριά πολυοργανική ανεπάρκεια που προκαλεί συχνότερα λόγω της γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης-SIRS της οποίας η αντιμετώπιση αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια θέμα συζήτησης στον ιατρικό κόσμο [25]. Ως εκ τούτου η ΚΟΝ παρότι κατά κάποιο τρόπο προστατεύεται μέσω του συστήματος αυτορρύθμισης της, δεν αποφεύγει εν τέλει τις συνέπειες υποάρδευσης που μπορεί να επιφέρει η ΕΚ [37]. Πράγματι η μετεγχειρητική ΑΙΟΝ αποτελεί ένα σημαντικό θέμα αναφοράς ανάμεσα σε αρκετές ανακοινώσεις και ανακεφαλαιώσεις της τρέχουσας βιβλιογραφίας[31-48]. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΑΙΟΝ αποτελεί επιπλοκή υποάρδευσης της ΚΟΝ λόγω εξωσωματικής με ποσοστό εμφάνισης της 1.3% (8/602 ασθενείς) και 0.06% (17/27.915 ασθενείς) [32]. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες αφορούν την επιδημιολογία της πάθησης και την ανάλυση προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών παραγόντων που επηρεάζουν γενικότερα την αιμοδυναμική. Το τι συμβαίνει ακριβώς στους ευαίσθητους ιστούς του βυθού των οφθαλμών κατά τη διάρκεια της ΕΚ δεν είναι πλήρως κατανοητό λόγω της μη κατοχής δεδομένων και πληροφοριών που να αφορούν το διεγχειρητικό αγγειοκινητικό περιβάλλον της ΚΟΝ, του αμφιβληστροειδή και του χοριοειδούς χιτώνα κατά τη διάρκεια της ΚΑΠ. Μέσα από δημοσιευμένα άρθρα (case reports-reviews) προκύπτουν εύλογα ερωτήματα που αφορούν το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα που αναπτύσσεται στη ΚΟΝ και το οποίο προκαλείται από την ΕΚ [31-48]. Επιπλέον στη τρέχουσα βιβλιογραφία διατυπώνονται ποικίλες απόψεις για τη χρήση του μηχανισμού της ΕΚ σε ότι αφορά ειδικά την χειρουργική της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Σήμερα αρκετοί καρδιοχειρουργοί που εφαρμόζουν τη τεχνική off-pump beating heart (επεμβάσεις bypass με πάλλουσα καρδιά) περιγράφουν αρκετές επιπλοκές της ΕΚ ως άκρως επικίνδυνες και σε πολλές περιπτώσεις μη αναστρέψιμες για αυτό και οι εν

λόγω θερράποντες εγκατέλειψαν την εφαρμογή της ΚΑΠ. Από την άλλη πλευρά όμως η πλειονότητα των καρδιοχειρουργών συνεχίζει να υποστηρίζει ότι επαρκής-πλήρης επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μπορεί να επιτευχθεί μόνο με συνθήκες υποθερμικής ΚΑΠ και ότι, οι όποιες επιπλοκές υποάρδευσης της ΕΚ παρουσιάζονται διεγχειρητικώς, είναι ελεγχόμενες και υποχωρούν στη πλειοψηφία τους στη φάση της επανάρδευσης.

Είναι γεγονός ότι η εφαρμογή της ΕΚ για ποικίλους λόγους αποτελεί μια δυναμική διαδικασία με αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές των αιματικών ροών σε αυτορρυθμιζόμενους ιστούς όπως είναι ο εγκέφαλος, ο αμφιβληστροειδής, η ΚΟΝ κάτω από συνθήκες γενικής αναισθησίας, υποθερμίας, αιμοαραίωσης και διακυμάνσεων των μεταβολικών απαιτήσεων του οργανισμού.

Η παρούσα αγγειοκινητική μελέτη προσπαθεί να καταγράψει με ακρίβεια τη ροή στην μικροκυκλοφορία της ΚΟΝ προκειμένου να συμβάλει στη κατανόηση των πιθανών υποαρδευτικών φαινομένων που παρουσιάζονται στο βυθό των οφθαλμών και κατ'επέκταση σε παρόμοιους αυτορρυθμιζόμενους ιστούς όπως ο εγκέφαλος. Ο οφθαλμός ανέκαθεν χρησιμοποιούταν ως το πλέον κατάλληλο παρατηρητήριο για τη διερεύνηση της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας διότι αποτελεί φυσική προέκταση του εμβρυικού αρχέγονου εγκεφάλου [33]. Ως εκ τούτου είναι σαφές ότι μεταβολές στην εγκεφαλική μικροαγγείωση που προκαλούνται από ποικίλα φυσιολογικά και παθολογικά ερεθίσματα μπορούν να παρατηρηθούν και να αναγνωριστούν μέσω του οφθαλμικού βυθού. Ο αυτορρυθμιζόμενος οφθαλμικός βυθός (αμφιβληστροειδής-ΚΟΝ) ως ενεργό μέρος της εγκεφαλικής λειτουργίας κατέχει παρόμοια σε δομή τριχοειδή με αυτά του εγκεφάλου με αποτέλεσμα τα δυο αυτά συστήματα να μοιράζονται από κοινού τις ίδιες αγγειακές ιδιότητες [111].

Σε γενικές γραμμές η ρύθμιση της αιματικής ροής ενός ιστικού αγγειακού στρώματος ορίζεται από συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες οι οποίοι κατανέμουν την καρδιακή παροχή αναλόγως των μεταβολικών αναγκών των ιστών με βάση την πίεση άρδευσης [112].

Εξάιρεση αποτελεί ο εγκέφαλος, ο αμφιβληστροειδής και η ΚΟΝ των οποίων, σε αντίθεση με

άλλους ιστούς, η αιματική ροή ρυθμίζεται μέσα από έναν τοπικό μηχανισμό αυτορρύθμισης ο οποίος δεν εξαρτάται από τη ΠΑ αλλά από τη κατανάλωση O_2 που απαιτεί ο μεταβολισμός του ιστού [59]. Αυτό επιτυγχάνεται με αλλαγές των αγγειακών αντιστάσεων μέσω διακυμάνσεων της τοιχωματικής σύσπασης των αρτηριολίων και των περικυτταρικών τριχοειδών. Από τη στιγμή που δεν υπάρχει όριο στην ικανότητα των αρτηριολίων και των τριχοειδών να υποστούν σύσπαση ή διαστολή, ο μηχανισμός αυτορρύθμισης λειτουργεί μόνο εντός ορίων της ΠΑ και συνεπώς εξαλείφεται όταν αυτή υπερβεί τα συγκεκριμένα όρια [113].

Η ΠΑ του οφθαλμού καθορίζεται από τη τοπική διαφορά της αρτηριακής και φλεβικής πίεσης. Υπολογίζοντας ότι η φλεβική πίεση ισούται με την IOP, η ΠΑ ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέσης οφθαλμικής αρτηριακής πίεσης (ΜΟΑΠ) και της IOP. Η ΜΟΑΠ ισούται με τα $2/3$ της MAP η οποία με τη σειρά της ισούται με τα $2/3 [AP_{diast} + 1/3 (AP_{syst} - AP_{diast})]$ [59].

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο μηχανισμός αυτορρύθμισης της ΚΟΝ διατηρείται όταν η ΠΑ βρίσκεται εντός του φάσματος των 50 με 150mmHg [37, 59]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας η αιματική ροή στη ΚΟΝ μειώνεται σημαντικά από τη φάση 1 στη 2 κατά $32.1 \pm 14.5\%$, η MAP επίσης μειώνεται κατά $8 \pm 10.5\%$ και η IOP αυξάνεται κατά $13.4 \pm 21.1\%$ με βάση τις αρχικές τιμές αναφοράς. Περαιτέρω η πτώση της MAP και η αύξηση της IOP μειώνουν τη ΠΑ της ΚΟΝ κάτωθεν του κρίσιμου ορίου των 50mmHg με συνέπεια τη πιθανότητα εξάλειψης του μηχανισμού αυτορρύθμισης της ΚΟΝ κατά τη διάρκεια της ΚΑΠ [Διάγραμμα 12]. Από την άλλη η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της MAP-IOP και της πτώσης της ροής της ΚΟΝ παρά τη σημαντική πτώση της ΠΑ. Γεγονός πάντως αποτελεί ότι η σημαντική πτώση της ΚΟΝ, η πτώση της οφθαλμικής ΠΑ και η πιθανή εξάλειψη του αυτορρυθμιζόμενου μηχανισμού των προαναφερθέντων ιστών κατά τη διάρκεια της ΕΚ μπορούν να δημιουργήσουν τις κατάλληλες εκείνες συνθήκες υποάρδευσης οι οποίες μετεγχειρητικά θα επιφέρουν νευροφθαλμικές επιπλοκές [114-116].

Τα πιθανά φαινόμενα υποάρδευσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ΚΑΠ είναι ευτυχώς αναστρέψιμα όπως αναδεικνύεται περαιτέρω από τη στατιστικά σημαντική αύξηση της ροής της ΚΟΝ από τη φάση 2 στη φάση της επανάρδευσης. Η συνολική πτώση της ροής της ΚΟΝ από τη φάση 1 στη 3 δεν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στο προφίλ της ΠΑ η οποία επανέρχεται λόγω αύξησης της MAP ($p=0.0290$) [Διάγραμμα 13] και μείωσης-σταθεροποίησης της ΙΟΡ εντός του «φυσιολογικού» φάσματος και έτσι συντηρεί το σύστημα αυτορρύθμισης χωρίς βεβαίως να το επηρεάζει. Το γεγονός αυτό αποτελεί απάντηση στην αμφισβήτηση που έχει δεχτεί τα τελευταία χρόνια η ΕΚ καθώς η εφαρμογή της κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες τη καθιστούν μία ασφαλή διαδικασία.

Επιπλέον, ένα σημαντικό θέμα συζήτησης αποτελεί η ρύθμιση του $pH/PaCO_2$ κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν δύο τεχνικές καθορισμού του $pH/PaCO_2$ σε συνθήκες υποθερμίας: η pH stat και η alpha stat. Η pH stat τεχνική αντιτίθεται στην αυτορρύθμιση λόγω της διατήρησης της $PaCO_2$ σε υψηλά επίπεδα η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή και διόρθωση του pH . Η αιματική ροή παραμένει έτσι υψηλή και η πίεση είναι παθητική και ανεξάρτητη των απαιτήσεων των ιστών σε O_2 σε αντίθεση με την alpha stat τεχνική στην οποία η αιματική ροή είναι χαμηλότερη, αυτορρυθμιζόμενη και άμεσα σχετιζόμενη με την κατανάλωση O_2 [23]. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία η οποία αναδεικνύει τη pH stat τεχνική ελάχιστα ανώτερη της alpha stat σε θέμα διατήρησης υψηλής αιματικής ροής, διορθώσαμε κατά τη διάρκεια της ΕΚ το pH προκαλώντας αγγειοδιαστολή προκειμένου να αυξήσουμε την αιματική ροή στη ΚΟΝ καταγράφοντας εν τέλει σημαντική πτώση της, γεγονός που επίσης επιβεβαιώνεται από δημοσιευμένα άρθρα ότι η διαχείριση και προκαθορισμός της $PaCO_2$ μπορεί να έχουν ποικίλα αποτελέσματα στην γενικότερη ΠΑ των ιστών, στην ΙΟΡ και στη σχέση μεταβολισμού και αιματικής ροής [22,117]. Η alpha stat φαίνεται να αποτελεί μια καλή εναλλακτική λύση όμως η περαιτέρω πτώση της ΠΑ και της αιματικής ροής στη ΚΟΝ σε συνθήκες υποθερμίας δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ο παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την αιματική ροή της ΚΟΝ είναι ο χρόνος της ΕΚ εφόσον αυτός είναι παρατεταμένος. Πράγματι τα αποτελέσματα μας αναδεικνύουν ότι η μειωμένη αιματική ροή της ΚΟΝ σχετίζεται άμεσα με την αύξηση στη διάρκεια της ΚΑΠ. Είναι γνωστό ότι η παρατεταμένη ΕΚ προκαλεί μεγαλύτερο εύρος στη SIRS με αποτέλεσμα να δημιουργείται εύκολα το υπόβαθρο για μετεγχειρητικές επιπλοκές. Αξίζει να σημειωθεί ότι μέσα στο χρονικό της ΕΚ εμπεριέχεται και ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής ο οποίος σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας σε κατάσταση παράτασης του επιπλέον αυξάνει την ΙΟΡ άρα συμβάλει στη παρατεταμένη πτώση της ΠΑ της ΚΟΝ. Με βάση τις διεθνείς ανακοινώσεις που αφορούν ασθενείς που εμφάνισαν μετεγχειρητικώς οφθαλμιατρική παθολογία όπως πχ. ΑΙΟΝ παρατηρήθηκε πως ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής και γενικότερα της ΕΚ ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με άλλους ασθενείς που δεν παρουσίασαν οφθαλμολογικές επιπλοκές [32,33,34,36]. Επιπροσθέτως η παρατεταμένη ΕΚ επηρεάζει τη ρύθμιση σημαντικών διεγχειρητικών παραμέτρων όπως είναι η T, Hg, ΙΟΡ, MAP και PaCO₂ [32,34]. Ως εκ τούτου πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη χρήση της αν και αυτό μερικές φορές είναι ακατόρθωτο λόγω των δυσκολιών που μπορεί να παρουσιάσει μια καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η ιδανική θερμοκρασία για τη πραγματοποίηση μίας κλασικής καρδιοχειρουργικής επέμβασης ακόμη δεν έχει διευκρινιστεί. Μέχρι πρότινος περίπου σε όλες τις επεμβάσεις η μέτρια υποθερμία 28-31°C ήταν ενδεικτική με αφορμή την εξασφάλιση της εγκεφαλικής προστασίας [118]. Από την άλλη πλευρά όμως η υποθερμία προκαλεί παρατεταμένη αιμορραγία, αυξάνει τις συστηματικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και παρατείνει το χρόνο της ΚΑΠ. Επιπλέον η πτώση της θερμοκρασίας ανά βαθμό Celsius ακολουθείται από πτώση κατά 6-7% της εγκεφαλικής αιματικής ροής [119]. Παλιότερες πειραματικές μελέτες ανέδειξαν την μείωση κατά 48 με 62% της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε ζώα μετά από παρατεταμένη ΕΚ [117]. Στη παρούσα μελέτη η μέτρια υποθερμία δεν σχετίζεται άμεσα με τη πτώση της αιματικής ροής της ΚΟΝ. Εν τούτοις παραμένει ο κύριος προδιαθεσικός

παράγοντας για παρατεταμένο χρόνο ΕΚ. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν τη χρήση του εξωσωματικού συστήματος σε υψηλότερες θερμοκρασίες προκειμένου να αποφεύγονται επιζήμια φαινόμενα υποάρδευσης που εμφανίζονται κυρίως κατά τη φάση της επανάρδευσης [120].

Τέλος το πόσο πρέπει να είναι η συγκέντρωση της Hg κατά τη διάρκεια της ΚΑΠ παραμένει αμφισβητούμενο ζήτημα καθώς και η διατήρηση της σε ικανοποιητικά επίπεδα αλλά και η δραστική μείωση της παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η υποθερμία μειώνει την κατανάλωση O₂ και επιτρέπει την επαρκή άρδευση των ιστών με αιματοκρίτη 18 με 22 όμως σε υψηλότερες θερμοκρασίες η μη διόρθωση της Hg μπορεί να προκαλέσει από μόνη της διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία και σοβαρή υποάρδευση [118]. Πάντως από τα αποτελέσματα μας καταγράφεται ότι όσο πιο μικρή είναι η μεταβολή της αιμοσφαιρίνης τόσο πιο μεγάλος είναι ο ρυθμός αύξησης της αιματικής ροής της ΚΟΝ στη φάση της επανάρδευσης [Διάγραμμα 11].

Συμπεράσματα: Η καταγραφή μετρήσεων των αιματικών ροών στον οφθαλμικό βυθό διενεργήθηκε επιτυχώς με τη χρήση του οπτικού συστήματος LDF. Μέσω της αγγειοκινητικής αυτής προσέγγισης που καταγράφει με ακρίβεια τις μεταβολές της μικροκυκλοφορίας της ΚΟΝ μπορούμε να υποθέσουμε ότι παρόμοιες μεταβολές προκύπτουν στην μικροαγγείωση του εγκεφάλου δεδομένου ότι οι δυο ιστοί παρουσιάζουν τις ίδιες αγγειακές ιδιότητες. Η αιματική ροή της ΚΟΝ μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης και το σύστημα αυτορρύθμισης της φαίνεται να καταργείται όταν η πίεση άρδευσης της μειώνεται κάτω από το κρίσιμο σημείο των 50 mmHg. Παράλληλα οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, η αύξηση της IOP κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της ανιούσας αορτής, η επίδραση των μεταβολών της Hg στην PaCO₂ και στην αιματική ροή καθώς και η επιλογή της pH stat ή της alpha stat τεχνικής συνεχίζουν να προβληματίζουν σε ότι αφορά την ισορροπία που πρέπει οι διεγχειρητικοί αυτοί παράγοντες να ορίσουν προκειμένου να μην παρουσιαστούν αιμοδυναμικές διαταραχές στους ευάλωτους

στην υποθερμία αυτορρυθμιζόμενους ιστούς. Παρότι η άρδευση της ΚΟΝ επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη φάση της επανάρδευσης καθιστώντας έτσι το μηχανισμό της εξωσωματικής κυκλοφορίας ασφαλή, αξίζει να σημειώσουμε ότι η αποφυγή παρετεταμένης εξωσωματικής είναι επιβεβλημένη προκειμένου να μην παρουσιάζονται φαινόμενα υποάρδευσης στους αυτορρυθμιζόμενους ιστούς τα οποία μπορεί να αποτελέσουν το υπόστρωμα για νευροφθαλμικές επιπλοκές.

Βιβλιογραφία

- 1) Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. 1954 ;37(3):171-185
- 2) Gibbon JH Jr. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. JAMA. 1968 ;206(9):1983-1986.
- 3) Gibbon JH Jr The development of the heart-lung apparatus. Am J Surg. 1978 ;135(5):608-619.
- 4) Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1955 ;30(10):201-206
- 5) Niinikoski J, Laaksonen V, Meretoja O, Jalonen J, Inberg MV. Oxygen transport to tissue under normovolemic moderate and extreme hemodilution during coronary bypass operation. Ann Thorac Surg. 1981 ;31(2):134-143.
- 6) Utley JR, Wachtel C, Cain RB, Spaw EA, Collins JC, Stephens DB. Effects of hypothermia, hemodilution, and pump oxygenation on organ water content, blood flow and oxygen delivery, and renal function. Ann Thorac Surg. 1981 ;31(2):121-133.
- 7) Rosenkranz ER, Utley JR, Menninger FJ 3rd, Dembitsky WP, Hargens AR, Peters RM. Interstitial fluid pressure changes during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1980 ;30(6):536-542.
- 8) Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. J Neurochem. 1975 ;24(2):311-316.
- 9) Benzing G 3rd, Francis PD, Kaplan S, Helmsworth JA, Sperling MA. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. Am J Cardiol. 1983 ;52(1):133-136.

- 10) Turley K, Roizen M, Vlahakes GJ, Graham B, Ebert PA. Catecholamine response to deep hypothermia and total circulatory arrest in the infant lamb. *Circulation*. 1980 ;62(2 Pt 2):175-179.
- 11) Rittenhouse EA, Ito CS, Mohri H, Merendino KA. Circulatory dynamics during surface-induced deep hypothermia and after cardiac arrest for one hour. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971 ;61(3):359-369.
- 12) Nadjmabadi MH, Rastan H, Saidi MT, Aftandelian E. Haemodynamic effects of acute intra-operative haemodilution in open heart surgery. *Anaesthetist*. 1978 ;27(8):364-369.
- 13) Cordell AR, Spencer MP, Meredith JH. Studies of peripheral vascular resistance associated with total cardiopulmonary bypass. I. Peripheral resistance under condition of normothermia and normotension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960 ;40:421-429.
- 14) Branthwaite MA. Detection of neurological damage during open-heart surgery. *Thorax*. 1973 ;28(4):464-472
- 15) Rahn H, Reeves RB, Howell BJ. Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis*. 1975 ;112(2):165-172.
- 16) Gall WE, Clarke WR, Doty DB. Vasomotor dynamics associated with cardiac operations. I. Venous tone and the effects of vasodilators. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982 ;83(5):724-731
- 17) Harris EA, Seelye ER, Barratt-Boyes BG. Respiratory and metabolic acid-base changes during cardiopulmonary bypass in man. *Br J Anaesth*. 1970 ;42(11):912-922.
- 18) Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreusch GR, Oparil S. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation*. 1982 ;66(1):49-55.
- 19) Pacifico AD, Digerness S, Kirklin JW. Acute alterations of body composition after open intracardiac operations. *Circulation*. 1970 ;41(2):331-341.

- 20) Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings and management. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 519-527
- 21) De Jong JC, Ten Duis HJ, Smit Sibinga CT, Wildevuur CR. Hematologic aspects of cardiectomy suction in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980 ;79(2):227-236
- 22) Hoover LR, Dinavahi R, Cheng WP, Cooper JR Jr, Marino MR, Spata TC, Daniels GL, Vaughn WK, Nussmeier NA. Jugular venous oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass in patients at risk for abnormal cerebral autoregulation: influence of alpha stat versus stat blood gas management. *Anesth Analg* 2009; 108: 1389-1393.
- 23) Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow /metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg.* 1987; 66: 825-832.
- 24) Govier AV, Reves JG, McKay RD, Karp RB, Zorn GL, Morawetz RB, Smith LR, Adams M, Freeman AM. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1984 ;38(6):592-600.
- 25) Hall RJ, Elayda MA, Gray A, Mathur VS, Garcia E, de Castro CM, Massumi A, Cooley DA. Coronary artery bypass: long-term follow-up of 22,284 consecutive patients. *Circulation.* 1983 ;68(3 Pt 2):20-26.
- 26) Dewanjee MK, Vogel SR, Peterson KA, Lim MF, Kaye MP. Quantitation of platelet lysis, platelet consumption on oxygenator, and stabilization of platelet membrane with prostacyclin and ibuprofen during cardiopulmonary bypass surgery in dogs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1981;27:197-202.
- 27) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 ;86(6):845-857.
- 28) Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, Harrison MJ. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet.* 1986 ;1(8485):823-825.

- 29) Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6506):1384-1387.
- 30) Henriksen L Evidence suggestive of diffuse brain damage following cardiac operations. *Lancet*. 1984;1(8381):816-820.
- 31) Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, French JM, Julian DG, Shaw DA. Neuro-ophthalmological complications of coronary artery bypass graft surgery. *Acta Neurol Scand*. 1987 ;76(1):1-7
- 32) Nuttall GA, Garrity JA, Dearani JA, Abel MD, Schroeder DR, Mullany CJ. Risk factors for ischemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: A matched Case/ Control study. *Anesth Analg*. 2001; 93: 1410-1416.
- 33) Ascione R, Ghosh A, Reeves BC, Arnold J, Potts M, Shah A, Angelini GD. Retinal and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2005; 112:3833-3838.
- 34) Shapira OM, Kimmel WA, Lindsey PS, Shahian DM. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61: 660-666.
- 35) Sweeney P J, Breuer A C, Selhorst J B. Ischemic optic neuropathy: A complication of cardiopulmonary bypass surgery. *Neurology*, 1982; 32: 560-562
- 36) Kalyani SD, Miller NR, Dong LM, Baumgartner WA, Alejo DE, Gilbert TB. Incidence of and risk factors for perioperative optic neuropathy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78: 34-37.
- 37) Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28: 34-62.
- 38) Blauth, C., J. Arnold. Retinal microembolism during cardiopulmonary bypass demonstrated by fluorescein angiography. *Lancet* 1986; 2(8511): 837-839.

- 39) Blauth, C. I., P. L. Smith. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. Assessment by digital image analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99(1): 61-69.
- 40) Busch, T., H. Sirbu. Anterior ischemic optic neuropathy: a complication after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 4(6): 354-358.
- 41) Ceruti, P., R. Tosi. Simultaneous bilateral retinal detachment following coronary artery bypass graft: case report. *Eur J Ophthalmol* 2007 ; 17(5): 860-863.
- 42) Ditzel, J. Intravascular changes in the retina during open-heart surgery. *Lancet* 1971; 2(7731): 984.
- 43) Moster, M. L. Visual loss after coronary artery bypass surgery. *Surv Ophthalmol* 1998; 42(5): 453-457.
- 44) Pe'er, J., E. Milgalter. Retinal emboli after open heart surgery. *Arch Ophthalmol* 1989 ; 107(3): 317.
- 45) Pires, C. S., M. C. Remigio. Ophthalmologic findings in cardiac transplant recipients. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(5): 767-770.
- 46) Rainio, A., N. Hautala. Risk of retinal microembolism after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48(6): 773-779.
- 47) Tidow-Kebritchi, S. and W. M. Jay. Anterior ischemic optic neuropathy following off-pump cardiac bypass surgery. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 166-168.
- 48) Williams, I. M. Retinal vascular occlusions in open heart surgery. *Br J Ophthalmol* 1975; 59(2): 81-91.
- 49) Hayreh, S.S., The Cilio-Retinal Arteries. *Br J Ophthalmol*, 1963; 47: 71-89.
- 50) Hogan, M.J. and L. Feeney, The Ultrastructure of the Retinal Blood Vessels. I. The Large Vessels. *J Ultrastruct Res*, 1963; 39: 10-28.
- 51) Hirschi, K.K. and P.A. D'Amore, Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res*, 1996; 32(4): 687-698.

- 52) Riva, C.E.G., J. E. Sinclair, S. H. Petrig, B. L., Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26(8): 1124-1132.
- 53) Feke, G.T.T., H. Deupree, D. M. Goger, D. G. Sebag, J. Weiter, J. J., Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989; 30(1): 58-65.
- 54) Alm, A. and A. Bill, Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*, 1973; 15(1): 15-29.
- 55) Alm, A. and A. Bill, The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Acta Physiol Scand*, 1972; 84(3): 306-319.
- 56) Hickam, J.B., R. Frayser, and J.C. Ross, A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 1963; 27: 375-385.
- 57) Alm, A. and A. Bill, Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta Physiol Scand*, 1970; 80(1): 19-28.
- 58) Tornquist, P. and A. Alm, Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs. *Acta Physiol Scand*, 1979; 106(3): 351-357.
- 59) Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 618-626
- 60) Yancey, C.M. and R.A. Linsenmeier, Oxygen distribution and consumption in the cat retina at increased intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989; 30(4): 600-611.

- 61) Knabben H, W.S., Remky A, Schulte K, Arend O, Reim M, Retinal hemodynamics in patients with hyperviscosity syndrome *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995; 206: 152-156.
- 62) Henkind, P. and L.F. De Oliveira, Retinal arteriolar annuli. *Invest Ophthalmol*, 1968; 7(5): 584-591.
- 63) Hickam, J.B. and R. Frayser, Studies of the retinal circulation in man: Observation on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference and mean circulation time. *Circulation*, 1966; 33: 302-316.
- 64) Riva, C.E., J.E. Grunwald, and S.H. Sinclair, Laser Doppler Velocimetry study of the effect of pure oxygen breathing on retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1983; 24(1): 47-51.
- 65) Riva, C.E., C.J. Pournaras, and M. Tsacopoulos, Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol*, 1986; 61(2): 592-598.
- 66) Pournaras, C.J.R., C. E. Tsacopoulos, M. Strommer, K., Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res*, 1989; 49(3): 347-360.
- 67) Kety, S.S. and C.E. Schmidt, Effect of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow on normal young man. *J Clin Invest*, 1948; 27: 484-492.
- 68) Eperon, G., M. Johnson, and N.J. David, The effect of arterial PO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 1975; 14(5): 342-352.
- 69) Pournaras, C., M. Tsacopoulos, and P. Chapuis, Studies on the role of prostaglandins in the regulation of retinal blood flow. *Exp Eye Res*, 1978; 26(6): 687-697.
- 70) Kogure, K.S., P. Reinmuth, O. M. Fujishima, M. Busto, R., Mechanisms of cerebral vasodilatation in hypoxia. *J Appl Physiol*, 1970; 29(2): 223-229.

- 71) Linsenmeier, R.A. and R.D. Braun, Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol*, 1992; 99(2): 177-197.
- 72) Moret, P.P., C. J. Munoz, J. L. Brazitikos, P. Tsacopoulos, M., Profile of pO₂. Profile of transretinal pO₂ in hypoxia. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1992; 200(5): 498-499.
- 73) Pournaras, C.J., J. Ilic, and N. Gilodi. The physiopathology of retinal circulation: consequences of acute retinal vascular occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1985; 186(6): 471-476.
- 74) Linsenmeier, R.A. and R.H. Steinberg, Effects of hypoxia on potassium homeostasis and pigment epithelial cells in the cat retina. *J Gen Physiol*, 1984; 84(6): 945-970.
- 75) Hardy, P.P., Krishna G. Lahaie, Isabelle Varma, Daya R. Chemtob, Sylvain, Increased Nitric Oxide Synthesis and Action Preclude Choroidal Vasoconstriction to Hyperoxia in Newborn Pigs. *Circ Res*, 1996; 79(3): 504-511.
- 76) Tsacopoulos, M. and N.J. David, The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 1973; 12(5): 335-347.
- 77) Brazitikos, P.D.P., C. J. Munoz, J. L. Tsacopoulos, M., Microinjection of L-lactate in the preretinal vitreous induces segmental vasodilation in the inner retina of miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34(5): 1744-1752.
- 78) Sato E, S.T.N.T., Mori F, Takakusaki K, Yoshida A, Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44(11): 4947-4953.
- 79) Checchin D, H.X., Hardy P, Abran D, Najarian T, Beauchamp MH, Bernier SG, Gobeil F jr, Quiniou C, Varma DR, Chemtob S, PGE(2)-mediated eNOS induction in prolonged hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002; 43(5): 1558-1566.

- 80) Haefliger, I.O.B., J. L. Luscher, T. F., Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res*, 2001; 20(2): 209-225.
- 81) Dawson, T.M.B., D. S. Fotuhi, M. Hwang, P. M. Snyder, S. H., Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991; 88(17): 7797-7801.
- 82) Yamamoto, R.B., D. S. Snyder, S. H. Stone, R. A., The localization of nitric oxide synthase in the rat eye and related cranial ganglia. *Neuroscience*, 1993; 54(1): 189-200.
- 83) Meyer, P.C., C. Schlotzer-Schrehardt, U. Flammer, J. Haefliger, I. O., Localization of nitric oxide synthase isoforms in porcine ocular tissues. *Curr Eye Res*, 1999; 18(5): 375-380.
- 84) Haefliger, I.O.F., J. Luscher, T. F., Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992; 33(7): 2340-2343.
- 85) Haefliger, I.O.F., J. Luscher, T. F., Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34(5): 1722-1730.
- 86) Meyer, P.F., J. Luscher, T. F., Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34(13): 3614-3621.
- 87) Stamler JS, J.L., Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K, Piantadosi CA., Blood flow regulation by S-Nitrosohemoglobin in the Physiological Oxygen Gradient. *Science*, 1997; 276: 2034-2037.
- 88) Singel DJ. , S.J., Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: The Role of Nitric Oxide and S-Nitrosohemoglobin. *Annu. Rev. Physiol.*, 2005; 67: 99–145.

- 89) Ellis, E.F., E.P. Wei, and H.A. Kontos, Vasodilation of cat cerebral arterioles by prostaglandins D2, E2, G2, and I2. *Am J Physiol*, 1979. 237(3): 381-385.
- 90) Kontos, H.A.W., E. P. Ellis, E. F. Dietrich, W. D. Povlishock, J. T., Prostaglandins in physiological and in certain pathological responses of the cerebral circulation. *Fed Proc*, 1981; 40(8): 2326-2330.
- 91) Hagen, A.A., R.P. White, and J.T. Robertson, Synthesis of prostaglandins and thromboxane B2 by cerebral arteries. *Stroke*, 1979; 10(3): 306-309.
- 92) Hudes, G.R.L., W. Y. Rockey, J. H. White, P., Prostacyclin is the major prostaglandin synthesized by bovine retinal capillary pericytes in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988; 29(10): 1511-1516.
- 93) Starr. Effects of prostaglandins on blood flow in the rabbit eye. *Exp. Eye Res.*, 1990; 50: 305-311.
- 94) Hsu, P., M.L. Albuquerque, and C.W. Leffler, Mechanisms of hypercapnia-stimulated PG production in piglet cerebral microvascular endothelial cells. *Am J Physiol*, 1995; 268(2 Pt 2): 591-603.
- 95) Garhofer G, Z.C., Resch H, Menke M, Schmetterer L, Dorner GT, Effect of intravenous administration of sodium-lactate on retinal blood flow in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2003; 44(9): 3972.
- 96) Yao, K.T., M. Flammer, J. Luscher, T. F., Endothelium-dependent regulation of vascular tone of the porcine ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991; 32(6):1791-1798.
- 97) Delaey, C. and J. Van de Voorde, Pressure-induced myogenic responses in isolated bovine retinal arteries. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2000; 41 (7): 1871-1875.

- 98) Riva CE, H.S., Shonat RD, Petrig BL., Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats. *Neurosci Lett*, 1991; 128(2): 291-296.
- 99) Buerk, D.G., C.E. Riva, and S.D. Cranstoun, Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvascular research*, 1996; 52: 13-26.
- 100) Kondo, M., L. Wang, and A. Bill, The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 1997; 75: 232-235.
- 101) Deussen, A., M. Sonntag, and R. Vogel, L-arginine-derived nitric oxide: a major determinant of uveal blood flow. *Exp Eye Res*, 1993; 57(2): 129-134.
- 102) Moncada S, V.J.P.R., Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides, thromboxane A2 and Prostacyclin. 1979; 30: 293-331.
- 103) Petropoulos IK, P.J., Munoz JL., Pournaras CJ. , Effect of carbogen breathing and acetazolamide on optic disc PO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46 : 4139-4146
- 104) Nagaoka T, S.T., Mori F, Sato E, Yoshida A, The effect of nitric oxide on retinal blood flow during hypoxia in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2002; 43(9): 3037-3044.
- 105) Riva, C.E.G., J. E. Sinclair, S. H. Petrig, B. L., Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26(8): 1124-1132.
- 106) Gherezghiher, T., H. Okubo, and M.C. Koss, Choroidal and ciliary body blood flow analysis: application of laser Doppler flowmetry in experimental animals. *Exp Eye Res*, 1991; 53(2): 151-156.
- 107) Riva, C.E.C., S. D. Mann, R. M. Barnes, G. E., Local choroidal blood flow in the cat by laser Doppler flowmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994; 35(2): 608-618.
- 108) Riva, C.E.T., P. Hero, M. Movaffaghy, A. Petrig, B. L., Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997; 38(11): 2338-2343.

- 109) Geiser MH, Riva CE, Diermann U. Measuring choroid blood flow with a new confocal laser Doppler device. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000; 216: 313-315.
- 110) Logean E, Geiser MH, Petrig BL, Riva CE. Portable ocular laser Doppler red blood cell velocimeter. *Rev. Sci. Instrum* 1997; 68: 2878-2881.
- 111) Bunggaard, M. The three-dimensional organisation of tight junctions in a capillary endothelium revealed by serial-section microscopy. *J Ultrastruct Res.* 1984; 88: 1-17.
- 112) Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 284-330.
- 113) Johnson PC. The myogenic response in the microcirculation and its interaction with other control systems. *J Hypertens Suppl.* 1989; 7: 33-39.
- 114) Sugurtekin H, Boston US, Cook DJ. Bypass flow, mean arterial pressure and cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000; 14: 25-28.
- 115) Sadahiro M, Haneda K, Mohri H. Experimental study of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass with or without pulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108: 446-454.
- 116) Schwartz AE, Sandhu AA, Kaplon RJ, Young WL, Jonassen AE, Adams DC, Edwards NM, Sistino JJ, Kwiatkowski P, Michler RE. Cerebral blood flow is determined by cardiopulmonary bypass arterial pressure and no cardiopulmonary bypass flow rate. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 165-169.
- 117) Johnston WE, Vinten-Johansen J, Dewitt DS, O'Steen WK, Stump DA, Prough DS. Cerebral perfusion during canine hypothermic cardiopulmonary bypass: effect of arterial carbon dioxide tension. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52: 479-489.
- 118) Cook DJ, Plöchl W, Orszulak TA. Effect of temperature and PaCO₂ on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 415-420.

- 119) Khatri P, Babyak M, Croughwell ND, Davis R, White WD, Newman MF, Reves JG, Mark DB, Blumenthal JA. Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 110-116.
- 120) Engelman RM, Pleet AB, Hicks R, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Is there a relationship between systemic perfusion temperature during coronary artery bypass grafting and extent of intraoperative ischemic central nervous system injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 230-232.

